



**Thema: Die Bedeutung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln für den Probandenschutz**

Bachelorarbeit  
zur Erlangung des Grades „Bachelor of Arts“ (B.A.)

Erstprüferin: Prof. Dr. jur. Sandra Hobusch

Zweitprüfer: Prof. Dr. rer. pol. Hilko Holzkämper

Krueger, Katharina

Matrikelnummer: 70470475

Jenastieg 7

38124 Braunschweig

Braunschweig, den 26.11.2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Zielformulierung und Vorgehensweise .....	3
<b>2 Begriffsbestimmung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Ethik und Medizinethik .....	5
2.2 Arzneimittelforschung und klinische Prüfung.....	8
<b>3 Die Bedeutung von Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung .....</b>	<b>11</b>
3.1 Historische Entwicklung.....	11
3.2 Rechtsgrundlage .....	13
3.2.1 Internationales Recht.....	13
3.2.2 Nationales Recht .....	15
3.3 Träger von Ethikkommissionen .....	16
3.4 Besetzung der Ethikkommissionen .....	17
3.5 Aufgabenbereiche von Ethikkommissionen.....	19
<b>4 Vergleich gegenwärtige und zukünftige Rechtslage bei der Durchführung von klinischen Prüfungen .....</b>	<b>21</b>
4.1 Rechtliche Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Studien nach gegenwärtigem Recht.....	21
4.1.1 Vorbemerkungen .....	21
4.1.2 Probandenschutz .....	23
4.1.3 Registrierungsverfahren gem. 41a AMG.....	29
4.1.4 Derzeitiges Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen .....	32
4.1.4.1 Verfahren vor der Ethikkommission.....	32
4.1.4.2 Verfahren vor der Bundesoberbehörde .....	36
4.2 Rechtliche Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Studien nach neuem Recht .....	38
4.2.1 Grundlegende Änderungen und Anpassungen des AMG	38

4.2.2	Probandenschutz .....	43
4.2.3	Neues Verfahren zur Bewertung und Genehmigung klinischer Prüfungen .....	54
4.3	Endergebnis der Änderungen.....	70
<b>5</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>73</b>
	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABIEU	Amtsblatt der Europäischen Union
Abs.	Absatz
a.F.	alte Fassung
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI.	Bundesgesetzblatt
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ebd.	Ebenda
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
f.	folgende
FDA	Food and Drug Administration
ff.	fortfolgende
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Praxis
Halbs.	Halbsatz
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IRB	Institutional Review Board
i.V.m.	in Verbindung mit
KKS-Netzwerk	Das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien
KPBV	Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung
lit.	littera

MBO-Ä	(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
MSc	Member States concerned (betroffene Mitgliedsstaaten)
n.F.	neue Fassung
Nr.	Nummer
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Rdnr.	Randnummer
RiL	Richtlinie
rMS	reporting Member State (berichterstattender Mitgliedstaat)
S.	Seite
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
USA	United States of Amerika
v. Chr.	vor Christus
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
vgl.	vergleiche
VO	Verordnung
Vor.	Vorbemerkungen
WMA	World Medical Association (Weltärztebund)
z.B.	zum Beispiel

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abb. 1: Bewertungsverfahren vor der Ethikkommission .....	36
Abb. 2: Genehmigungsverfahren vor der Bundesoberbehörde .....	37
Abb. 3: Abgrenzungsalgorithmus.....	40
Abb. 4: Ablauf und Fristen der Validierungsphase.....	55
Abb. 5: Ablauf und Fristen der Bewertungsphase für Teil I .....	57
Abb. 6: Ablauf und Fristen der Bewertungsphase für Teil II .....	58

Tab. 1: Mitglieder in deutschen Ethik-Kommissionen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Titel, Beruf/Funktion.....	18
Tab. 2: Inhalte des Bewertungsberichts .....	56

# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung

Im Jahr 2016 wurden allein in Deutschland 594 klinische Arzneimittel-Studien von forschenden Pharmaunternehmen durchgeführt. Damit belegte Deutschland weltweit Platz zwei bei klinischen Studien forschender Arzneimittelhersteller.<sup>1</sup> Arzneimittel-Studien sind unabdingbar, um den medizinischen Fortschritt zu gewährleisten. Sie sind grundlegender Bestandteil bei der Entwicklung eines neuen Medikaments. Es reicht nicht aus, die neuen Arzneimittel im Labor unter sterilen Bedingungen zu testen, um Wirkungsweise und Risiko-Nutzen-Verhältnis zu bestimmen. Hierfür vermag es vielmehr der Erprobung der neuen Substanz im menschlichen Organismus. Denn nur so kann festgestellt werden, ob das Arzneimittel, die zuvor im Labor und bei Tierversuchen eingetretenen Wirkungsweisen, auch bei der Anwendung am Menschen entfaltet oder ob es unwirksam bzw. sogar schädlich ist. Allerdings ist die Erforschung am Menschen mit gewissen Risiken verbunden. Dies zeigte beispielsweise auch der Fall TeGenero: Das Würzburger Pharmaunternehmen TeGenero hatte 2006 eine klinische Prüfung der Phase I für einen neuen Wirkstoff (TGN1412) in England durchgeführt. Dieser Wirkstoff sollte später einmal gegen Multiple Sklerose, Leukämie oder Arthritis helfen.<sup>2</sup> Bei allen sechs Probanden traten nach der Gabe des Wirkstoffes Nebenwirkungen auf. Diese variierten in ihrer Ausprägung stark und führten vereinzelt sogar zu lebensbedrohlichen Reaktionen wie einer Überreaktion des Immunsystems und Organversagen. Weiterhin ist bekannt, dass bei einem Probanden Finger und Zehen als Konsequenz der Einnahme amputiert werden mussten. Noch heute leiden die Teilnehmer unter den Folgen des Versuchs.<sup>3</sup> Dieser Fall zeigt, die unabdingbare Dringlichkeit, dass es gesetzliche Regelungen geben muss, die den Menschen bei der klinischen Prüfung schützen.

---

<sup>1</sup> Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) 2018 (Internet)

<sup>2</sup> Vgl. Sator 2007 (Internet)

<sup>3</sup> Vgl. Ebd.

Im Laufe der Zeit entstanden sowohl internationale als auch nationale Regelungen zum Schutz des Patienten bei einer klinischen Studie.

Angefangen mit dem hippokratischen Eid, welcher den Arzt dazu verpflichtet, jeglichen Schaden vom Patienten abzuwenden<sup>4</sup> über weitere internationale Regelungen, wie die Deklaration von Helsinki, in welcher sich die Ärzte dazu verpflichten, ethische Grundsätze in der medizinischen Forschung zu wahren.<sup>5</sup>

Auch innerhalb der Europäischen Union (EU) wurden Richtlinien entwickelt, zu deren Einhaltung sich die Mitgliedsstaaten verpflichtet haben. Zu nennen ist hier vor allem die RiL 2001/20/EG<sup>6</sup>, mit der eine Harmonisierung in der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln erreicht werden sollte.<sup>7</sup>

In Deutschland wird der Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung in den §§40 – 42b Arzneimittelgesetz (AMG)<sup>8</sup> geregelt. Hier ist festgelegt, unter welchen rechtlichen Rahmenbedingungen eine klinische Prüfung durchgeführt werden darf. Kernbestandteil ist das Genehmigungsverfahren. So darf eine klinische Prüfung am Menschen nicht ohne Weiteres durchgeführt werden, stattdessen bedarf es hierfür einer Genehmigung. Diese muss einerseits von der zuständigen Bundesoberbehörde und andererseits von der zuständigen Ethikkommission eingeholt werden (vgl. §40 Abs. 1 S. 2 AMG). Plant ein pharmazeutisches Unternehmen eine klinische Prüfung nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Mitgliedsstaaten der EU durchzuführen, ist separat in jedem Staat, ein Antrag auf Genehmigung zur Durchführung zu stellen.<sup>9</sup> Hierbei hat der Antragsteller nicht nur das Problem, die diversen nationalen Feedbacks konsolidieren zu müssen, sondern auch die innerhalb der EU bestehenden unterschiedlichen Anforderungen an die Genehmigungsanträge zu

---

<sup>4</sup> Vgl. Listl 2012, S. 1

<sup>5</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 5

<sup>6</sup> Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates v. 4.4.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (RiL 2001/20/EG), ABIEU Nr. L 121, S. 34

<sup>7</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 10

<sup>8</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln v. 12.12.2015, BGBl. I, S. 3394, zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes v. 18.07.2017, BGBl. I, S. 2757

<sup>9</sup> Vgl. Domann 2015, S. 434



erfüllen.<sup>10</sup> Dieses ist vor allem eine Folge der unterschiedlichen Überführungen der RiL 2001/20/EG in das nationale Recht der Mitgliedstaaten.<sup>11</sup> Dazu kommt, dass das Verfahren vor den Ethikkommissionen nur unzureichend harmonisiert ist. Der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie kritisiert, dass es in der EU aktuell 16 unterschiedliche Regelungen für klinische Prüfungen gibt, was für eine zeitaufwendige und komplizierte länderübergreifende Forschung und unterschiedliche Rahmenbedingungen in den einzelnen EU-Staaten sorgt.<sup>12</sup> Den zuvor genannten Problemen möchte die EU mit der VO 536/2014<sup>13</sup> entgegenwirken. Die Verordnung soll eine Harmonisierung der rechtlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung von klinischen Prüfungen herbeiführen (vgl. Erwägungsgrund 4 VO 536/2014). In Kraft getreten ist sie am 16.06.2014 (vgl. Art. 99 VO 536/2014). Ihre Gültigkeit wird sie jedoch erst ab sechs Monate nach der Mitteilung über die Funktionsfähigkeit der EU-Datenbank und des EU-Portals entfalten (vgl. Art. 99 i.V.m Art. 82 Abs. 3 VO 536/2014).

## 1.2 Zielformulierung und Vorgehensweise

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, sich mit der EU – Verordnung 536/2014 auseinander zu setzen und diese kritisch zu bewerten. Es wird sich mit der Fragestellung beschäftigt werden, ob die neuen Regelungen der Verordnung auch mehr Schutz für die Probanden bedeuten.

Hierfür soll zunächst eine Bestimmung der Begriffe Ethik und Medizinethik erfolgen. Weitergehend werden die Arzneimittelforschung und die klinische Prüfung definiert. Dabei wird darauf eingegangen, was unter einer klinischen Prüfung zu verstehen ist und in welchen Phasen diese verläuft. In einem zweiten Schritt wird ein Überblick über die Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung gegeben. Hierbei stehen die

---

<sup>10</sup> Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) 2014a (Internet)

<sup>11</sup> Vgl. Ruppert 2016, S. 23

<sup>12</sup> Vgl. Pharmazeutische Zeitung online (Hrsg.) 2017 (Internet)

<sup>13</sup> Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlaments und des Rates v. 16.4.2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (VO 536/2014), ABIEU. Nr. L 158, S. 1

historische Entwicklung sowie die Rechtsgrundlagen als auch Besetzung und Aufgabenbereiche von Ethikkommissionen im Fokus.

Das Hauptaugenmerk liegt auf dem Vergleich der gegenwärtigen und zukünftigen Rechtslage bei der Durchführung von klinischen Prüfungen. Hier soll als erstes ein Überblick über die derzeitige rechtliche Situation gegeben werden. Als zweites werden die Veränderungen, welche sich durch die VO 536/2014 ergeben, beleuchtet. Angesichts der Fülle der gesetzlichen Regulierungen kann die vorliegende Arbeit nur ausgewählte Aspekte betrachten. Es wird insbesondere auf direkte Vorschriften zum Probandenschutz und das generelle Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen eingegangen, da diese grundlegend durch die neue Verordnung reformiert werden. Die Veränderungen werden diesbezüglich zunächst auf EU-Ebene dargestellt und anschließend auf Deutschland übertragen. Es wird sich kritisch mit den Neuerungen durch die Verordnung auseinandergesetzt, welche abschließend in einem Ergebnis zusammengestellt werden. Schlussendlich wird die vorliegende Arbeit in einem Fazit zusammengefasst.

Zum Zwecke der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Bachelorarbeit bei Personennennungen das generische Maskulinum verwendet. Dies geht jedoch nicht mit einer Benachteiligung des weiblichen Geschlechts einher, sondern ist in Bezug auf die Vereinfachung geschlechtsneutral zu verstehen.

## 2 Begriffsbestimmung

### 2.1 Ethik und Medizinethik

In der Literatur lassen sich verschiedene Prinzipien und Definitionen von Ethik und Medizinethik finden. Im Folgenden werden Beispiele dieser für ein besseres Verständnis zusammengetragen.

Ganz allgemein formuliert ist Ethik etwas, was Menschen tun sollten bzw. was sie nicht tun sollten.<sup>14</sup> Eine Handlung wird als ethisch betrachtet, wenn sie einem legitimierten Prozess folgt (was Menschen tun sollten). Ethik reflektiert aber auch, was jemand nicht tun sollte. Hierbei kann es sich um aktives Handeln oder um Unterlassung drehen. Einen Probanden nicht über Gefahren der klinischen Prüfung aufzuklären, würde, bezogen auf die Ethik in der Medizin, als unethischer Akt der Unterlassung angesehen werden.<sup>15</sup>

Gethmann, ein deutscher Philosoph, unterscheidet in seinen Ausführungen zum Thema Ethik zwischen Ethos und Ethik. Als Ethos bezeichnet er Handlungsanweisungen und Handlungsgewohnheiten, welche sich aus Erwartungen und Ansprüchen des Menschen an seine Umwelt ergeben. Das Ethos, auch Moral oder Sitte, beinhaltet Aufforderungen, die der direkten Handlungsanleitung dienen.<sup>16</sup> Im Gegensatz dazu diene die Ethik nicht der Handlungsanleitung, sondern der Handlungsbeurteilung. Die Aufgabe der Ethik sei es, Moralen zu rekonstruieren und anhand ethischer Beurteilungskriterien zu überprüfen. So ist die Ethik dafür zuständig, Regeln zur Beurteilung des Handelns zu erfinden und unter dem Punkt der Verallgemeinerung zu überprüfen.<sup>17</sup> Diese Aussage deckt sich mit der erstgenannten Definition von Ethik, da dort auch die Handlung bzw. das nicht Handeln beurteilt wird.

Übergeordnete ethische Prinzipien sind die Menschenwürde und die Menschenrechte. Jeder Mensch ist von der Geburt an mit den gleichen Rechten ausgestattet. Diese sind in der allgemeinen Erklärung der

---

<sup>14</sup> Vgl. Mallia 2018, S. 2

<sup>15</sup> Vgl. Ebd.

<sup>16</sup> Vgl. Gethmann 2008, S. 39

<sup>17</sup> Vgl. Ebd.

Menschenrechte der Generalversammlung der Vereinten Nationen niedergeschrieben worden und auch im Grundgesetz verankert.<sup>18</sup>

Generell gibt es, außer der Tatsache, dass sich die medizinische Ethik mit ethischen Problemen auf dem Gebiet der Krankenversorgung befasst, keinen ausgeprägten Unterschied zwischen der medizinischen und der Ethik im Allgemeinen.<sup>19</sup>

Die Medizinethik geht weit zurück in die römische und griechische Antike. Hier wurde der hippokratische Eid von einer kleinen Gruppe von Ärzten ca. im vierten Jahrhundert v. Chr. verfasst. Er beinhaltet ethische Handlungsanweisungen für den Arzt. In ihm finden lassen sich u.a. Ansätze zur Schweigepflicht, zur Wahrung des Lebens und zur Abwendung jeglichen Schadens für den Menschen. Noch heute wird der Eid des Hippokrates für das ethische Verhalten der Ärzte herangezogen.<sup>20</sup>

Ausgangspunkt der Medizinethik ist es, dass bei der Beziehung zwischen Arzt und Patient immer eine Asymmetrie vorliegt. Diese folgt nicht nur aus dem unterschiedlichen Wissen über die medizinischen Gegebenheiten, sondern auch aus z.B. Alter und Geschlecht. Doch diese Ungleichheiten werden vom Patienten in Kauf genommen, da er sich Hilfe vom Arzt erhofft.<sup>21</sup> Aus diesem Grund ergibt sich, dass „Ethisches Handeln in der Medizin [...] auch weit mehr [ist (Anm. d. Verf.)] als den Menschen nur in den Mittelpunkt des sorgenden Interesses zu stellen. Es ist gekennzeichnet durch die Bereitschaft des Helfenden, weit über das übliche Maß hinausgehend kompetente Verantwortung für den Patienten zu übernehmen. Dies wiederum schließt [...] ein, [...] nur solche Handlungen an diesem vorzunehmen, die sich als nützlich erweisen sollen [...]“<sup>22</sup>

Diese Definition von Medizinethik fasst sehr gut zusammen, was von Bedeutung ist: Die Übernahme von Verantwortung gegenüber dem Patienten. Aus dieser Definition lassen sich die folgenden weiteren Grundprinzipien herleiten.

---

<sup>18</sup> Vgl. Eckart 2017, S. 340f.

<sup>19</sup> Vgl. Quoß 2013, S. 22f.

<sup>20</sup> Vgl. Eckart 2017, S. 17

<sup>21</sup> Vgl. Ebd. S. 334f.

<sup>22</sup> Eckart 2017, S. 336

Ein Patient muss im Vorhinein einer Behandlung für ihn verständlich über diese informiert werden. Die medizinische Behandlung darf nur nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung des Patienten durchgeführt werden. Dieses ethische Prinzip wird auch informed consent genannt.<sup>23</sup> Ein weiteres ethisches Prinzip in der Medizin ist das Nichtschaden-Prinzip. Es besagt, dass sich keine Handlung jemals gegen den sich in ärztlicher Obhut befindlichen Patienten richten darf. Das Prinzip ergibt sich u.a. auch aus dem hippokratischen Eid.<sup>24</sup>

Es ist festzuhalten, dass die medizinische Ethik Normen für das Gesundheitssystem setzt. Darin eingeschlossen sind alle im Gesundheitswesen beschäftigten Personen, Institutionen und Organisationen.<sup>25</sup> Quoß definiert vier ethische Prinzipien der medizinischen Ethik: Respekt vor der Selbstbestimmung des Patienten, das Verbot zu schaden, das Wohlergehen und das Prinzip der Menschenwürde sowie die Gleichheit und Gerechtigkeit. So lassen sich auch bei Quoß' Ausführungen die ethischen Prinzipien des informed consent, des nicht Schadens, des Wohlergehens und das Prinzip der Menschenwürde finden.<sup>26</sup>

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass es keine eindeutige Definition von Ethik bzw. Medizinethik gibt, doch dass sich in jeder einzelnen grundlegende Bestandteile wie die oben genannten wiederholen und somit als Kernelemente aufgefasst werden können.

---

<sup>23</sup> Vgl. Eckart 2017, S. 343

<sup>24</sup> Vgl. Ebd. S. 338

<sup>25</sup> Vgl. Quoß 2013, S. 22

<sup>26</sup> Vgl. Ebd. S. 23

## 2.2 Arzneimittelforschung und klinische Prüfung

Ein Arzneimittel darf nur zugelassen werden, wenn es im Vorhinein ausreichend geprüft worden ist (vgl. § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG). Eine klinische Prüfung beschreibt jeden Arzneimitteltest am Menschen, unabhängig davon, wo er durchgeführt wird, um Erkenntnisse über das getestete Medikament zu erhalten. Ziel der klinischen Prüfung ist es, Resultate über die therapeutische Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Arzneimittels zu erhalten.<sup>27</sup> Gesetzlich definiert ist eine klinische Prüfung als jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen (vgl. § 4 Abs. 23 S.1 AMG).

Von der klinischen Prüfung abzugrenzen, ist die nichtinterventionelle Prüfung. Hierbei handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung. Die Behandlung und auch die Diagnose sind nicht in einem vorher definierten Prüfplan festgelegt (§ 4 Abs. 23 S. 2 AMG), sondern folgen ausschließlich der ärztlichen Praxis.<sup>28</sup>

Wichtig für jede klinische Prüfung ist der Sponsor. Dieser wird definiert als eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt (§ 4 Abs. 24 AMG). Etwa 80% der Sponsoren sind pharmazeutische Unternehmer und nur ca. 20% sind nicht kommerzielle Sponsoren wie z.B. Universitäten.<sup>29</sup>

Der Prüfer ist der für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortliche Arzt oder in Ausnahmefällen eine andere Person, die aber aufgrund ihres Berufes und Erfahrungen für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert ist (vgl.

<sup>27</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, Vor. § 40 Rdnr. 3

<sup>28</sup> Vgl. Paus 2018, § 40 Rdnr. 1

<sup>29</sup> Vgl. Schriever et al. 2009, S. 380

§ 4 Abs. 25 S. 1 AMG). Bei der Durchführung der Prüfung an einer Prüfstelle von mehreren Personen ist der Prüfer der verantwortliche Leiter der Gruppe und kann als Hauptprüfer bezeichnet werden (vgl. § 4 Abs. 25 S. 2 AMG). Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt (§ 4 Abs. 25 S. 3 AMG). Der Prüfer trägt zusätzlich zur Prüfertätigkeit die Verantwortung für die Durchführung der Studie und für die Koordination der Arbeit des gesamten Studienteams.<sup>30</sup>

Klinische Prüfungen von Arzneimitteln werden, wie bereits erwähnt, durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser festzustellen. Es werden dabei aber nicht nur neue, sondern auch alte Medikamente geprüft, wenn sie für ein neues Indikationsgebiet angewendet werden sollen.<sup>31</sup> Die Aufgabe der klinischen Prüfung ist es also, die für die Zulassung erforderlichen Informationen zu sammeln. Dazu zählen u.a. der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, die Feststellung der Indikation, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Dosierung.<sup>32</sup> Bevor jedoch mit der klinischen Prüfung, die in vier Phasen unterteilt ist, begonnen werden kann und darf, muss zuvor die Wirkstoffgewinnung und die präklinische Prüfung, also die Erprobung des Wirkstoffes durch Tierversuche, stattgefunden haben.<sup>33</sup>

In der ersten Phase der klinischen Prüfung findet die erste Anwendung am Menschen statt. Hier wird das Arzneimittel an meist 10-15 gesunden Männern geprüft. In Phase I gibt es typischerweise keine Kontrollgruppe. Ziel ist es, einen Nachweis über die in Tierversuchen belegte Wirkung sowie über die Pharmakokinetik zu erzielen<sup>34</sup> und durch schrittweise Erhöhung der Dosierung den vertretbaren Dosisbereich zu ermitteln.<sup>35</sup>

In Phase II der klinischen Prüfung wird das Arzneimittel an einer ausgesuchten Anzahl von ca. 100 bis 500 Patienten getestet. Der Schwerpunkt

---

<sup>30</sup> Vgl. Schriever et al. 2009, S. 381

<sup>31</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1044

<sup>32</sup> Vgl. Ebd. S. 1045

<sup>33</sup> Vgl. Sedlacek 2015, S. 253 ff.

<sup>34</sup> Vgl. Ebd. S. 264

<sup>35</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1050

ist hier der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit bei bestimmten Indikationen. Neben der Wirksamkeit werden aber auch Neben- und Wechselwirkungen beobachtet. Bei Studien der zweiten Phase werden Test- und Kontrollgruppen gebildet. Die Zuweisung in Gruppen erfolgt in randomisierter Form. Die Studie wird blind oder doppelblind durchgeführt.<sup>36</sup>

In Phase III werden mehrere tausend Patienten einbezogen. Meist wird die dritte Phase multizentrisch durchgeführt, um frühere und sichere Ergebnisse der Studie zu erhalten. Im Vordergrund stehen die Beobachtung von Nebenwirkungen und der therapeutischen Wirksamkeit. Auch werden die Dosierung und die Darreichungsform abschließend festgelegt.<sup>37</sup> Das Ziel ist es vor allem auch, die Studienergebnisse für den Antrag auf Marktzulassung bei der Zulassungsbehörde verwenden zu können.<sup>38</sup>

Phase IV beschreibt die Überwachung des Arzneimittels nach der Zulassung. Hier geht es darum, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erkennen und Fragen zur Dosierung oder Applikationsart zu beantworten. Es sollen durch Langzeiterfahrung weitere Erkenntnisse gewonnen werden.<sup>39</sup>

---

<sup>36</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1050

<sup>37</sup> Vgl. Ebd. S. 1051

<sup>38</sup> Vgl. Sedlacek 2015, S. 265

<sup>39</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1051



### 3 Die Bedeutung von Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung

#### 3.1 Historische Entwicklung

Ihren Ursprung haben Ethikkommissionen in den USA. Eine Studie der Boston University zu Beginn der sechziger Jahre zeigte, dass bei medizinischen Forschungen weder Dienstanweisungen noch Formulare Anwendung fanden.<sup>40</sup> Auslöser war aber vor allem ein Fall, der sich 1972 in einem Krankenhaus in Amerika ereignete. Hier wurden schwerkranken Patienten, ohne dass sie es wussten, Krebszellen unter die Haut gespritzt, um Abstoßungsmechanismen zu testen. Die Patienten waren aber lediglich gefragt worden, ob sie an einem Test teilnehmen wollten, in welchem ihre Immunreaktion geprüft werden würde.<sup>41</sup> Als Folge davon brachte das National Institute of Health in den USA Vorschriften heraus, nach welchen Bundesmittel nur noch vergeben werden dürfen, wenn das Forschungsprojekt zuvor einer Kommission zum Schutz der Versuchspersonen, in den USA Institutional Review Board (IRB) genannt, vorgelegt und von dieser genehmigt worden ist. Daraufhin verlangte auch die Food and Drug Administration (FDA) vor jeder Arzneimittelprüfung die Vorlage an ein IRB.<sup>42</sup>

In Deutschland wurden Ethikkommissionen nach dem Beispiel in Amerika übernommen.<sup>43</sup> Ausschlaggebend für ihre Entwicklung waren hier vor allem die kriminellen Experimente am Menschen im dritten Reich. Diese wurden im Nürnberger Ärzteprozess 1946, in welchem die Ärzte, die für die medizinischen Versuche an Gefangenen in Konzentrationslagern verantwortlich waren, verurteilt wurden, aufgearbeitet.<sup>44</sup> Es folgte die Festlegung von grundlegenden Prinzipien für die Forschung am Menschen im Nürnberger Kodex.<sup>45</sup> Weitergehend wurden von der internationalen Ärzteschaft ethische Grundsätze in der medizinischen Forschung erarbeitet und man einigte sich auf deren Festlegung und Befolgung. Das

---

<sup>40</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 902

<sup>41</sup> Vgl. Deutsch 2008, S. 650

<sup>42</sup> Vgl. Ebd. S. 650f.

<sup>43</sup> Vgl. Lippert 2008, S. 654

<sup>44</sup> Vgl. Ebd.

<sup>45</sup> Vgl. Vogeler 2011, S. 21

Regelwerk, die Deklaration von Helsinki, wurde von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes (WMA vom englischen World Medical Association) in Helsinki im Juni 1964 verabschiedet und löste den Nürnberger Kodex ab.<sup>46</sup> Besonders zu erwähnen ist weiterhin die Version der Deklaration von 1975, die in Tokio verabschiedet und in der erstmals die Forderung laut wurde, dass ein Forscher sein geplantes Projekt einem Ausschuss vorlegen soll.<sup>47</sup> Dem Vorschlag Kanadas, die Ethikkommission als Genehmigungsgremium einzusetzen, wurde dabei nicht gefolgt, sondern ihr wurde lediglich eine beratende Funktion zuerkannt. Mittlerweile wurde die Deklaration von Helsinki mehrfach neu gefasst.<sup>48</sup> Aber auch schon vor der Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1975 waren in Deutschland Ausschüsse auf Drängen der Deutschen Forschungsgemeinschaft gebildet wurden. So fand die Gründung erster Ethikkommissionen im Jahr 1973 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Göttingen und Ulm statt. Im Jahre 1979 sprach sich dann die Bundesärztekammer für die Errichtung von Ethikkommissionen aus.<sup>49</sup>

Eine erste rechtliche Verankerung der Ethikkommissionen gab es ab 1979 über das ärztliche Berufsrecht. Hier schrieb § 1 Abs. 4 Berufsordnung eine Beratung vom Arzt durch eine Ethikkommission zunächst fakultativ, ab 1988 verpflichtend vor.<sup>50</sup> Ab 1994 wurde durch den § 40 AMG a.F.<sup>51</sup> eine gesetzliche Vorschrift, die die Einbeziehung von Ethikkommissionen bei der Genehmigung von klinischen Prüfung mit Arzneimitteln vorsah, beschlossen.<sup>52</sup> Der § 40 AMG a.F. schrieb eine zustimmende Bewertung durch eine Ethikkommission vor. Gab es jedoch keine Zustimmung, konnte die klinische Prüfung, wenn die Bundesoberbehörde nicht innerhalb von 60 Tagen widersprach, trotzdem durchgeführt werden.

---

<sup>46</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 5

<sup>47</sup> Vgl. Doppelfeld 2003, S. 6

<sup>48</sup> Vgl. Taupitz 2003, S. 40

<sup>49</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 41

<sup>50</sup> Vgl. Lippert 2008, S. 655

<sup>51</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln v. 19.10.1994, BGBl. I, S. 3018, zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes v. 9.8.1994, BGBl. I, S. 2071

<sup>52</sup> Vgl. Lippert 2008, S. 655

Durch die 12. Novelle des AMG<sup>53</sup> im Jahr 2004 wurde dann der bisherige Höhepunkt für die Ethikkommissionen erreicht. Waren sie zuvor ein eher beratenes Gremium, da ein zustimmendes Votum keine Voraussetzung für den Start einer klinischen Prüfung war (vgl. § 40 Abs. 1 S. 2 AMG a.F.), so war ab da eine zustimmende Bewertung obligatorisch (vgl. §. 40 Abs. S. 2 AMG).<sup>54</sup>

Für eine bessere Zusammenarbeit und um Interessen gemeinsam wahrnehmen zu können, haben sich seit 1982 alle öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen im Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland zusammengeschlossen. Hier werden u.a. bedeutsame Regelungen über die Zusammensetzung der Kommission und das bei einer Beratung bzw. Bewertung einzuhaltende Prozedere beschlossen.<sup>55</sup>

## **3.2 Rechtsgrundlage**

### **3.2.1 Internationales Recht**

Die heutige internationale Rechtsgrundlage von ethischen Standards und Ethikkommissionen ergibt sich u.a. aus der WMA Deklaration von Helsinki in der Fassung vom Oktober 2013 in Fortaleza (Brasilien). Hier heißt es in Nr. 7 der Präambel, dass die medizinische Forschung ethischen Standards unterliegt, die die Achtung vor den Menschen sowohl fördern und sicherstellen als auch ihre Gesundheit und ihr Recht schützen.<sup>56</sup>

In Nr. 23 steht ferner geschrieben, dass ein Studienprotokoll vor Studienbeginn zur Erwägung, Stellungnahme, Beratung und Zustimmung der zuständigen Forschungsethikkommission vorzulegen ist.<sup>57</sup>

Zusätzlich gibt es ein internationales Forum, in welchem die Zulassungsbehörden und Vertreter der Pharmaindustrie aus Europa, Japan und den USA zusammen tätig sind. Dieses Forum wird auch als International

---

<sup>53</sup> Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes v. 30.7.2004, BGBl. I, S. 2031

<sup>54</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 43f.

<sup>55</sup> Vgl. Lippert 2008, S. 655

<sup>56</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Hrsg.) 2013, S. 2 (Internet)

<sup>57</sup> Vgl. Ebd. S. 5

Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) bezeichnet.<sup>58</sup>

Am 1. Mai 1996 wurde eine Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP vom englischen good clinical practice) von der ICH verabschiedet. Die Gute Klinische Praxis beinhaltet neben einem internationalen Standard ethischer und wissenschaftlicher Voraussetzungen für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen auch Regelungen für Ethikkommissionen.<sup>59</sup> Durch die Einhaltung der GCP soll Vertrauen geschaffen werden, dass das Wohl der Probanden gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt wird.<sup>60</sup>

Zielsetzung dieser Leitlinie ist es, für die EU, Japan und die USA einen einheitlichen Standard zu gewährleisten, um die gegenseitige Anerkennung der klinischen Daten durch die jeweilige Zulassungsbehörde zu erleichtern.<sup>61</sup> Die ICH-GCP stellen jedoch weder unmittelbar anwendbares Recht dar, noch sind nationale Gesetzgeber dazu verpflichtet sie in ihr Recht zu überführen.<sup>62</sup> Trotzdem wird die ICH-GCP-Leitlinie auch in Deutschland beachtet (vgl. § 40 Abs. 1 S. 1 AMG). Auch verlangen Ethikkommissionen in der Praxis, dass die klinische Prüfung anhand dieser Leitlinie durchgeführt wird.<sup>63</sup>

Auf europäischer Ebene ergibt sich die Legitimation von Ethikkommissionen vor allem durch die RiL 2001/20/EG, die unter Beachtung der Deklaration von Helsinki (vgl. Erwägungsgrund 2 RiL 2001/20/EG) und der ICH-GCP entwickelt wurde (vgl. Art. 1 Abs. 2 RiL 2001/20/EG).

Hier wird eine Ethikkommission definiert als ein unabhängiges Gremium in einem Mitgliedstaat, das sich aus im Gesundheitswesen und in nicht-medizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt und dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Personen zu

---

<sup>58</sup> Vgl. Achtmann 2013, S.7

<sup>59</sup> Vgl. Vogeler 2011, S. 74

<sup>60</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 7

<sup>61</sup> Vgl. Ebd. S. 8

<sup>62</sup> Vgl. Vogeler 2011, S.74f.

<sup>63</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 8

sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen (Art. 2 lit. k RiL 2001/20/EG). Die Stellungnahme einer Ethikkommission im Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung wird in der Richtlinie gesetzlich festgelegt (vgl. Art. 6 RiL 2001/20/EG).

Darüber hinaus wurde im Jahre 1998 die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin vom Europarat verabschiedet, welche ethische Mindestbedingungen für medizinische Versuche beinhaltet.<sup>64</sup> Das Ziel liegt darin, den Schutz der Menschenwürde bei der biomedizinischen Forschung zu sichern.<sup>65</sup> Die Konvention wurde bisher von 34 Mitgliedsstaaten des Europarates unterzeichnet, 28 Mitgliedstaaten ratifizierten sie zudem, Deutschland hat bisher weder unterzeichnet noch ratifiziert (Stand 2018).<sup>66</sup> Aus diesem Grund hat die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin in Deutschland keine rechtliche Relevanz.<sup>67</sup>

### 3.2.2 Nationales Recht

In Deutschland wird das Tätigwerden von Ethikkommissionen in der Arzneimittelprüfung durch das AMG und die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V)<sup>68</sup> geregelt. Das AMG sieht eine Beteiligung von Ethikkommissionen bei der Genehmigung von Arzneimittelprüfungen zwingend vor (vgl. § 40 Abs. 1 S. 2 AMG). Die GCP-V definiert darüber hinaus die Ethikkommission, wobei hier die Definition der EU-Richtlinie 2001/20/EG grundlegend übernommen wurde (vgl. § 3 Abs. 2c GCP-V). Auch in der Musterberufsordnung der Ärzte (MBO-Ä)<sup>69</sup> ist das Tätigwerden von Ethikkommissionen geregelt. Die Musterberufsordnung entfaltet allerdings nicht

---

<sup>64</sup> Vgl. Just 2003, S. 92

<sup>65</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 9

<sup>66</sup> Vgl. Europarat (Hrsg.) 2018 (Internet)

<sup>67</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 8

<sup>68</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) v. 9.8.2004, BGBl. I, S. 2081, zuletzt geändert durch Art. 8 des Gesetzes v. 19.10.2012, BGBl. I, S. 2192

<sup>69</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Hrsg.) 2018, (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt (Internet)

unmittelbar geltendes Recht, sondern sie wird als Vorschlag von den Landesärztekammern mit staatlicher Genehmigung umgesetzt.<sup>70</sup> Finanzierung, Bildung und Zusammensetzung der Ethikkommissionen wird durch Landesrecht bestimmt (vgl. § 42 Abs. 1 S. 3 AMG). Daraus folgt auch, dass Ethikkommissionen aufgrund landesrechtlich ermächtigter Satzungen errichtet werden.<sup>71</sup>

### 3.3 Träger von Ethikkommissionen

Ethikkommissionen können sowohl öffentlich-rechtlicher als auch privatrechtlicher Natur sein. Träger der öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen sind Universitäten, Landesärztekammern und die Bundesländer.<sup>72</sup> Ethikkommissionen der Länder gibt es nur in Berlin, Bremen und Sachsen-Anhalt, üblicherweise werden sie also an medizinischen Hochschulen/Fakultäten oder Ärztekammern eingerichtet.<sup>73</sup> Die Bildung von unabhängigen Ethikkommissionen ist dem Landesrecht überlassen.<sup>74</sup>

Bei privatrechtlichen Ethikkommissionen liegt eine private Rechtsform wie z.B. eine GmbH oder ein eingetragener Verein vor.<sup>75</sup> Sie können aber auch Teil eines Unternehmens sein, wenn dieses eine Ethikkommission gründet.<sup>76</sup>

Ethikkommissionen finanzieren sich aus Gebühren, die sie in verschiedenen Höhen für Bewertungen erheben. Derzeit sind die Ethikkommissionen Kostgänger von ihrem Träger.<sup>77</sup>

Seit 1994 gibt es eine zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. Diese Ethikkommission, auch Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Randgebieten genannt, hat die Aufgaben, Stellungnahmen zu ethischen Fragestellungen abzugeben, die eine Antwort für Deutschland insgesamt erfordern und

---

<sup>70</sup> Vgl. Deutsch/Lippert 1998, S. 20

<sup>71</sup> Vgl. Deutsch/Lippert 1998, S. 20

<sup>72</sup> Vgl. Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. (Hrsg.) 2017 (Internet)

<sup>73</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 44f.

<sup>74</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 908

<sup>75</sup> Vgl. Listl 2012, S. 89

<sup>76</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 905

<sup>77</sup> Vgl. Lippert 2017, S. 797

auch Stellung zu Fragen zu beziehen, die für die ärztliche Berufsausübung von grundsätzlicher Bedeutung sind. Zusätzlich kann sie eine andere Ethikkommission unterstützen, wenn diese das wünscht.<sup>78</sup>

### 3.4 Besetzung der Ethikkommissionen

Die Zusammensetzung des Personals von Ethikkommissionen ist derzeit in der jeweiligen Satzung dieser geregelt. Sie enthält Angaben zur interdisziplinären Zusammensetzung und auch darüber, wie verhinderte Mitglieder vertreten werden sollen.<sup>79</sup> Die über mehrere Jahre andauernde Diskussion über die Zusammensetzung von Ethikkommissionen führte zur Forderung, dass sie mindestens aus fünf Mitgliedern, vier Ärzten und einem Juristen, bestehen sollte. Beratende Sachverständige können jederzeit hinzugezogen werden. Diese Überlegungen wurden in den Verfahrensgrundsätzen des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen verabschiedet.<sup>80</sup>

Eine Untersuchung von Neitzke zeigte, dass eine Ethikkommission durchschnittlich aus elf Mitgliedern besteht, wovon 85 % männlich und 15 % weiblich sind (siehe Tab. 1). Zum größten Teil bestehen die Mitglieder aus Professoren, danach folgen Privatdozenten und Promovierte mit etwas über 21 %, wohingegen 10,6 % der Mitglieder keinen akademischen Titel tragen.<sup>81</sup> Vorherrschend mit 72,2 % der Mitglieder sind Ärzte, danach folgen Juristen mit 11,5 % und Theologen, Philosophen und andere Sozial- und Geisteswissenschaftlicher mit zusammen 8,4 %. Naturwissenschaftler und Ingenieure machen 6,9 %, Pflegende 1,1 % und Medizinstudenten 0,9 % aus.<sup>82</sup> Laien, die definiert sind als Menschen, die keine professionelle Ausbildung in der Medizin oder Ethik absolviert haben und auch nicht in diesem Bereich arbeiten, machen lediglich 1,9 % der Mitglieder von Ethikkommissionen aus. Dass die Summe der

---

<sup>78</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 911

<sup>79</sup> Vgl. Lippert 2017, S. 797

<sup>80</sup> Vgl. Doppelfeld 2003, S. 13

<sup>81</sup> Vgl. Neitzke 2000, S. 109

<sup>82</sup> Vgl. Ebd. S. 110

Prozentzahlen etwas über 100 % liegt, ergibt sich aus der beruflichen Doppelfunktion einiger Mitglieder.<sup>83</sup> Betrachtet man, in wie viel Prozent der Ethikkommissionen bestimmte Personengruppe vertreten sind, so fällt auf, dass Frauen in nur 84 %, wohingegen Männer in 100 % der Ethikkommissionen beteiligt sind.<sup>84</sup> Weitergehend ergab sich bei der Analyse, dass Ärzte und Juristen in jeder Ethikkommission, dem gegenüber Theologen nur in 52%, Philosophen in 14 %, Pflegende in 12 %, Medizinstudenten in 8 % und Laien in nur 18 % der Ethikkommissionen repräsentativ sind (siehe Tab. 1 Spalte 4).<sup>85</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Ethikkommissionen von männlichen Medizinprofessoren dominiert werden. Pflegende, Laien und Medizinstudenten haben mit jeweils unter 2 % eine untergeordnete Rolle.<sup>86</sup>

*Tab. 1: Mitglieder in deutschen Ethik-Kommissionen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Titel, Beruf/Funktion<sup>87</sup>*

<b>Merkmal</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Durchschnittlicher Anteil pro Ethik-Kommission</b>	<b>Mitglieder in wie viel % der Ethik-Kommissionen vertreten</b>
Geschlecht	Frauen	15 %	84 %
	Männer	85 %	100 %
Titel	Professor/in	67,6 %	100 %
	Privatdozent/in	6,5 %	44 %
	Promoviert	15,3 %	80 %
	Ohne Titel	10,6 %	56 %
Profession/Funktion	Mediziner	72,2 %	100 %
	Juristen	11,5 %	92 %
	andere Naturwissenschaftler/ Ingenieure	6,6 %	52 %
	Theologen	5,9 %	52 %
	Philosophen	1,3 %	14 %
	Andere Geistes-/ Sozialwissenschaftler	1 %	12 %
	Pharmazeuten	0,4 %	4 %
	Psychologen	0,2 %	2 %
	KV-Vertreter	0,1 %	2 %
	Vertreter von Versicherungen	0,1 %	2 %
	Laien	1,9 %	18 %
	Pflegende	1,1 %	12 %
	Medizinstudierende	0,9 %	8 %

<sup>83</sup> Vgl. Neitzke 2000, S. 110.

<sup>84</sup> Vgl. Ebd.

<sup>85</sup> Vgl. Ebd. S. 110f.

<sup>86</sup> Vgl. Ebd. S. 111

<sup>87</sup> Neitzke 2000, S. 110



Bis 2016 gab es keine einheitliche gesetzliche Regelung darüber, wie eine Ethikkommission in der Arzneimittelforschung zusammengesetzt sein sollte. Dies ändert sich mit dem § 41a AMG, der das Registrierungsverfahren für Ethikkommissionen regelt (siehe mehr hierzu in Kapitel 4.1.3 Registrierungsverfahren).

### 3.5 Aufgabenbereiche von Ethikkommissionen

Ethikkommissionen haben die Aufgabe, die Einhaltung der rechtlichen Mindeststandards in der Wissenschaft im Allgemeinen und in der Forschung am Menschen im Besonderen sicherzustellen.<sup>88</sup>

Es ist der Definition von Ethikkommissionen zu entnehmen, dass diese auf Ebene des Arzneimittelrechts zusätzlich zum Patientenschutz auch den Schutz des Prestiges der medizinischen Forschung in der Öffentlichkeit gewährleisten sollen.<sup>89</sup> Die Beurteilung einer klinischen Prüfung durch eine Ethikkommission soll das öffentliche Vertrauen in die Forschung stärken und aufrechterhalten, da sie unethische Forschung unterbindet.<sup>90</sup>

Die Kernaufgabe für Ethikkommissionen ist demnach die ethische Beurteilung eines Forschungsprojektes. Hierzu werden interdisziplinäre Dialoge zwischen den Mitgliedern geführt. Es ist die Würde des Menschen zu wahren, sowie darauf zu achten, dass ein individueller Nutzen für den Patienten/Probanden vorliegt.<sup>91</sup> Ethikkommissionen haben eine Schutz- und Kontrollfunktion. Sie sollen den Probanden und Patienten vor gefährlicher Forschung schützen, indem sie darauf achten, dass die Belastung für die Betroffenen möglichst gering gehalten wird und gefährliche Vorhaben nicht oder nur unter strikten Sicherheitsmaßnahmen stattfinden.<sup>92</sup> Des Weiteren ist auch die Aufklärung von Probanden sicherzustellen.<sup>93</sup> Bezogen auf das ärztliche Berufsrecht ist es die Aufgabe der Ethikkommissionen, beratend tätig zu werden. Es besteht für Ärzte die Pflicht, sich

---

<sup>88</sup> Vgl. Just 2003, S. 100

<sup>89</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 44

<sup>90</sup> Vgl. Taupitz 2003, S. 47

<sup>91</sup> Vgl. Doppelfeld 2003, S. 11

<sup>92</sup> Vgl. Taupitz 2003, S. 47

<sup>93</sup> Vgl. Ebd.

vor dem Start einer klinischen Prüfung durch eine Ethikkommission beraten zu lassen (vgl. § 15 Abs. 1 S.1 MBO-Ä).<sup>94</sup> Ihre Beratungsfunktion ergibt sich dadurch, dass sie den Forscher in medizinischer, rechtlicher und ethischer Hinsicht beraten und ihm Hilfestellung bei der Bewertung rechtlicher und ethischer Gesichtspunkte geben sollen.<sup>95</sup> Das Votum der Ethikkommission hat hier zwar keine rechtliche Verbindlichkeit, aber negative Voten können zur Folge haben, dass Fördermittel versagt werden oder dass Ergebnisse des Forschungsprojekts nicht in repräsentativen Fachzeitschriften veröffentlicht werden.<sup>96</sup>

Ethikkommissionen tragen nicht nur zum Schutz der Probanden bei, sondern schützen auch den Forscher und die Forschungseinrichtung selbst. So erfüllt eine Ethikkommission die Aufgabe des Schutzes des Forschers dadurch, dass sie ihn vor der Überschreitung des rechtlich und ethisch Vertretbaren bewahrt. Dem Forscher wird somit eine gewisse Rechtssicherheit gegeben.<sup>97</sup> Aber auch die Forschungseinrichtung selbst wird dadurch geschützt. Insbesondere bei rechtlich oder ethisch problematischen Forschungen, wird die Einrichtung hierbei vor Konsequenzen wie Haftungsfolgen oder negative Publizität bewahrt, da sie mit der Errichtung einer Ethikkommission ihre Verkehrssicherungspflichten erfüllt.<sup>98</sup>

Es lässt sich festhalten, dass Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung von besonderer Bedeutung sind. Sie entwickelten sich aus ethischen Missständen heraus und stehen heute stellvertretend für den Schutz der Patienten. Sie nehmen beim Probandenschutz und dem Genehmigungsverfahren für die Durchführung von klinischen Studien eine tragende Rolle ein.

---

<sup>94</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Hrsg.) 2018, (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt (Internet)

<sup>95</sup> Vgl. Taupitz 2003, S. 47

<sup>96</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 42f.

<sup>97</sup> Vgl. Taupitz 2003, S. 47

<sup>98</sup> Vgl. Ebd.

## **4 Vergleich gegenwärtige und zukünftige Rechtslage bei der Durchführung von klinischen Prüfungen**

### **4.1 Rechtliche Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Studien nach gegenwärtigem Recht**

#### **4.1.1 Vorbemerkungen**

Derzeit wird die Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland durch die §§ 40 – 42b AMG und durch die GCP-V geregelt. Die GCP-Verordnung wurde auf Basis des § 42 Abs. 3 AMG erlassen. Zweck der Verordnung ist die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis bei der Planung, Durchführung und Dokumentation von klinischen Prüfungen am Menschen (vgl. § 1 Abs. 1 S. 1 GCP-Verordnung). Durch die GCP-V werden die §§ 40 ff. des AMG fortgeschrieben. Sie liefert z.B. Definitionen, die im AMG nicht enthalten sind. Des Weiteren präzisiert sie die Aufgaben und Pflichten der Beteiligten an einer klinischen Prüfung. So sind die Mitteilungs- und Dokumentationspflichten des Sponsors und Prüfers nicht im AMG, sondern in den §§ 12,13 GCP-V zu finden.<sup>99</sup> Die Verordnung dient der Umsetzung der RiL 2001/20/EG. Mit dieser Richtlinie sollte eine Harmonisierung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten bei der Durchführung von klinischen Prüfungen stattfinden. Kernpunkt ist der Schutz von Prüfungsteilnehmern, insbesondere von nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen und Kindern. Auch werden in der Richtlinie Aufgaben und Pflichten an die verschiedenen Akteure einer klinischen Prüfung detailliert zugewiesen.<sup>100</sup>

Auf diese gesetzlichen Regelungen soll schwerpunktmäßig bei den folgenden Ausführungen Bezug genommen werden. Kurz erwähnt seien an dieser Stelle, aus Gründen der Vollständigkeit, auch weitere europäische und nationale rechtliche Regelungen, die Rahmenbedingungen für die Arzneimittelprüfung schaffen. Jedoch werden sie für die weitere Bearbeitung des Themas nicht näher beleuchtet, da sich, wie bereits erwähnt, auf unmittelbare Vorschriften zum Probandenschutz und das

---

<sup>99</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1068

<sup>100</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 10

Genehmigungsverfahren für die Durchführung klinischer Prüfungen beschränkt werden soll.

Eine weitere europäische Regelung stellt z.B. die RiL 2005/28/EG<sup>101</sup> dar. Hier werden Grundsätze der guten klinischen Praxis für Prüfpräparate und Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Erstellung oder Einfuhr von Prüfpräparaten definiert. Eine eigene Umsetzung dieser Richtlinie in das AMG war nicht nötig, da die Inhalte bereits im AMG und in der GCP-V enthalten sind. Auf der Ebene der EU war sie jedoch notwendig, um die Grundlagen der Guten Klinischen Praxis in die europäische Gesetzgebung einzubinden.<sup>102</sup>

Weitergehend gibt es die RiL 2003/94/EG<sup>103</sup>. Diese befasst sich mit den Anforderungen an die ordnungsgemäße Herstellung von Prüfpräparaten. Sie wird ergänzt durch die Good Manufacturing Praxis (GMP).<sup>104</sup>

Weitere nationale Regelungen sind die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)<sup>105</sup> und die Musterberufsordnung der Ärzte. Die AMWHV definiert bestimmte Pflichten für diejenigen, die Arzneimittel, Wirkstoffe und zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmte Stoffe herstellen und/oder in den Verkehr bringen.<sup>106</sup> In der MBO-Ä ist das Verhalten der Ärzte untereinander, zum Patienten und Partnern im Gesundheitswesen geregelt.<sup>107</sup>

---

<sup>101</sup> Richtlinie 2005/28/EG der Kommission v. 8.4.2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte, ABIEU Nr. L 91, S. 13

<sup>102</sup> Vgl. Franken 2010, S. 573

<sup>103</sup> Richtlinie 2003/94/EG der Kommission v. 8.10.2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, ABIEU Nr. L 262, S. 22

<sup>104</sup> Vgl. Franken 2010, S. 573

<sup>105</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft v. 3.11.2006, BGBl. I, S. 2523, zuletzt geändert durch Artikel 3 der Verordnung v. 2.7.2018, BGBl. I, S. 1080

<sup>106</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 13

<sup>107</sup> Vgl. Ebd. S. 13f.

#### 4.1.2 Probandenschutz

In diesem Kapitel soll der derzeit rechtlich geregelte Schutz der Probanden dargestellt werden.

Der Schutz der Prüfungsteilnehmer ist europaweit vor allem durch die RiL 2001/20/EG festgelegt. Auf nationaler Ebene ist er in den Paragraphen der GCP-V und des AMG niedergeschrieben. Viele Vorschriften der Richtlinie lassen sich so auch im AMG und der GCP-V finden, da sie in deutsches Recht überführt werden musste. Aus diesem Grund wird bei den folgenden Ausführungen lediglich auf das AMG und die GCP-V verwiesen. Dort, wo im deutschen Gesetz Abweichungen zur Richtlinie vorzufinden sind, wird dies kenntlich gemacht.

Der § 40 AMG beschreibt allgemeine Voraussetzungen, unter welchen eine klinische Prüfung begonnen werden darf. Dazu zählen nach § 40 Abs. 1 S. 2 AMG vor allem die zustimmende Bewertung der Ethikkommission und die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde (siehe mehr hierzu unter Kapitel 4.1.4), der Abschluss einer Probandenversicherung (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 8 AMG), ein vertretbares Risiko-Nutzen-Verhältnis (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG) und die Einwilligung nach Aufklärung (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3 lit. b AMG). Des Weiteren muss der Sponsor oder sein Vertreter seinen Sitz in einem Mitgliedsstaat der EU oder im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) haben (vgl. § 40 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Der Prüfplan, mit allen relevanten Angaben zur Prüfung, muss vorliegen (vgl. § 40 Abs. 1a S. 2 AMG). Darunter zu verstehen sind unter anderem, die Frage, die mit Hilfe der Prüfung geklärt werden soll, die Gruppenbildung, Anzahl der Probanden, Aufklärung und Einwilligung, eine Beschreibung der Prüfzentren und das erwartete Ergebnis.<sup>108</sup>

Die Teilnehmer einer klinischen Prüfung sind über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung zu informieren und darüber aufzuklären, dass sie das Recht haben, ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden (vgl. § 40 Abs. 2 S.1 Halbs. 1 AMG).

---

<sup>108</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1055

Diese Aufklärung ist von einem Arzt, der über die Gegebenheiten der geplanten klinischen Prüfung hinreichend informiert ist, durchzuführen. Durch die Aufklärung soll es dem Probanden ermöglicht werden, selbst eine Risikoeinschätzung vorzunehmen.<sup>109</sup> Zusätzlich sind jedem Prüfungsteilnehmer verständliche Aufklärungsunterlagen zur Verfügung zu stellen (vgl. § 40 Abs. 2 S.1 Halbs. 2 AMG). Hieran schließt sich als zwingende Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung die Einwilligung des Probanden an. Diese Einwilligung muss vor Beginn der klinischen Prüfung schriftlich vorliegen und über den gesamten Verlauf der Prüfung andauern.<sup>110</sup> Die Einwilligung eines Probanden ist nur bei Geschäftsfähigkeit und Einsichtsfähigkeit dessen wirksam. Die Einsichtsfähigkeit ist hierbei durch den aufklärenden Arzt zu überprüfen.<sup>111</sup> Besonderheiten finden sich bei der Einwilligung minderjähriger Probanden. Hier erfolgt sie gemäß § 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG durch den gesetzlichen Vertreter. Weitere in § 40 Abs. 4 AMG genannte Voraussetzungen müssen bei der klinischen Prüfung an Minderjährigen beachtet werden. Des Weiteren sind die Probanden, im Sinne des Datenschutzes, darüber zu informieren, warum ihre Daten erhoben und wie diese verarbeitet werden (vgl. § 40 Abs. 2a S.1 AMG).

Eine zusätzliche deutsche gesetzliche Vorschrift besagt, dass in Notfällen, in welchen eine Einwilligung aufgrund der besonderen Beschaffenheit der Situation nicht eingeholt werden kann, eine Behandlung ohne eine Einwilligung stattfinden darf, wenn sie der Gesundheitswiederherstellung bzw. der Lebensrettung der betroffenen Person dient (vgl. § 41 Abs. 1 S. 3 AMG). Ein entgegenstehender Wille des Kranken wird in dieser Bestimmung nicht erwähnt oder berücksichtigt. Diesen wird man je nach Situation hineindeuten müssen.<sup>112</sup>

Eine Einbeziehung von Probanden, die sich zwangsweise in einer staatlichen Unterbringung befinden, schließt das deutsche Gesetz zusätzlich

---

<sup>109</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, § 40 Rdnr. 5

<sup>110</sup> Vgl. Ebd.

<sup>111</sup> Vgl. Ebd.

<sup>112</sup> Nähere Ausführungen zu diesem Merkmal Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1065

aus. Hierzu zählen Haftanstalten, geschlossene Erziehungs- oder psychiatrische Anstalten und auch Krankenhäuser. Das Gesetz unterstellt hier, dass diese Personen, durch ihre eingeschränkte Freiheit, nicht in der Lage sind, ihre Willensentscheidung unbeeinflusst kundzutun.<sup>113</sup>

In § 40 Abs. 1 AMG werden weitere Vorschriften beschrieben, die zum Schutz des Probanden eingehalten werden sollen. So muss u.a. ein vertretbares Risiko-Nutzen-Verhältnis vorliegen, damit eine klinische Prüfung durchgeführt werden darf (vgl. § 40 Abs. 1 S.3 Nr. 2 AMG). Das bedeutet, dass der Nutzen für die betroffene Person und die Bedeutung des Arzneimittels für die Medizin allgemein den Nachteilen und Risiken bei der Durchführung der klinischen Prüfung überwiegen muss. Diese Abwägung ist vor Beginn einer Studie von einem Arzt durchzuführen und auch im Verlauf der Prüfung zu wiederholen, falls sich Anzeichen für einen geringeren Nutzen oder ein höheres Risiko als zuvor erwartet ergeben.<sup>114</sup>

Zudem ist die klinische Prüfung in geeigneten Prüfstellen sowie (vgl. § 40 Abs. 1 S.3 Nr. 5 AMG) vorher eine pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneistoffes durchzuführen (vgl. § 40 Abs. 1 S.3 Nr. 6 AMG). Auch ist über den gesamten Verlauf der klinischen Prüfung eine medizinische Versorgung der Probanden sicherzustellen (§ 40 Abs. 1 S.3 Nr. 9 AMG).<sup>115</sup>

Eine weitere wichtige Vorschrift stellt die Probandenversicherung dar. Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn eine Probandenversicherung abgeschlossen wurde (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 8 AMG). Der Umfang der Versicherung soll in einem äquivalenten Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für jede andauernde Erwerbsunfähigkeit oder für jeden Todesfall sollen mindestens 500.000 € verfügbar sein (vgl. § 40 Abs. 3 AMG). Hierbei muss ein Kausalzusammenhang zwischen der Prüfung und dem

---

<sup>113</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, § 40 Rdnr. 6

<sup>114</sup> Vgl. Ebd. § 40 Rdnr. 4

<sup>115</sup> Vgl. Paus 2018, § 40 Rdnr. 5 und 6

Schaden bestehen, wobei aber nur der materielle Schaden und nicht der immaterielle Schaden ersetzt wird.<sup>116</sup> Ein wichtiger Punkt der Probandenversicherung ist, dass, wenn sie in Anspruch genommen wird, weitere Schadensersatzansprüche ausgeschlossen sind. So soll im Schadensfall eine Haftungsbegrenzung erreicht werden.<sup>117</sup> Durch die Versicherung soll der einzelne Proband geschützt und ihm ein „verschuldensunabhängiges Kompensationsmittel“<sup>118</sup> zur Verfügung gestellt werden, da ein Anspruch auf die Versicherung unabhängig davon besteht, ob der Schaden schuldhaft herbeigeführt wurde oder nicht.<sup>119</sup>

Weitergehend werden im AMG besondere Schutzvorschriften für bestimmte Personengruppen definiert. Für die Prüfung an kranken Personen trifft § 41 AMG Sonderregelungen. Es gelten hier alle Voraussetzungen des § 40 AMG, welche aber an dieser Stelle erweitert werden.<sup>120</sup> Eine klinische Prüfung an einer kranken Person ist nur zulässig, wenn sie dazu bestimmt ist, das Leben des Kranken zu retten, sein Leiden zu erleichtern oder seine Gesundheit wiederherzustellen (vgl. § 41 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Hierbei muss sich durch die Anwendung des Arzneimittels ein direkter Nutzen für die Gruppe der Patienten ergeben, die an der gleichen Krankheit leiden (vgl. § 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG). Dabei sind nicht nur Anwendungen des Prüfartzeimittels erlaubt, sondern auch Kontrollstudien, bei welchen die Probanden zufällig auf Test- und Kontrollgruppe verteilt werden.<sup>121</sup>

Für Minderjährige definiert das Gesetz an dieser Stelle weitere Schutzvorschriften (vgl. hierzu § 41 Abs. 2 AMG). Besonders hervorzuheben ist hier, dass eine Prüfung an Minderjährigen nicht nur bei Vorliegen eines individuellen Nutzens, sondern auch bei einem erwarteten Gruppennutzen durchgeführt werden darf (vgl. § 41 Abs. 2 Nr. 2a AMG). Jedoch darf der Minderjährige dabei nur einem minimalen Risiko ausgesetzt sein.

---

<sup>116</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1072

<sup>117</sup> Vgl. Franken 2010, S. 558

<sup>118</sup> Rehmann/Greve 2014, § 40 Rdnr. 15

<sup>119</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, § 40 Rdnr. 15

<sup>120</sup> Vgl. Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1064

<sup>121</sup> Nähere Ausführungen zu diesem Merkmal Deutsch/Spickhoff 2014, S. 1064



Aufgabe der Ethikkommission ist es, dies zu überprüfen und zu beurteilen.<sup>122</sup>

Demgegenüber ist die Forschung an einwilligungsunfähigen Erwachsenen nur rechters, wenn sich dadurch ein individueller Nutzen für die betroffene Person ergibt, das Vorliegen eines Gruppennutzens genügt hier nicht (vgl. § 41 Abs. 3 Nr. 1 AMG). Sowohl bei Minderjährigen als auch bei Einwilligungsunfähigen darf die Arzneimittelprüfung zudem nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist (vgl. § 41 Abs. 2 Nr. 2 lit. d und Abs. 3 Nr. 1 AMG).

Zum Abschluss einer klinischen Prüfung müssen die Ergebnisse dieser veröffentlicht werden. Es müssen Berichte über alle Ergebnisse konfirmatorischer Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zuständigen Bundesoberbehörde zur Verfügung gestellt werden (vgl. § 42b Abs. 1 S. 1 AMG). Konfirmatorische Prüfungen sind Prüfungen, die der Beurteilung des Risiko-Nutzenverhältnisses dienen. Dazu zählen vor allem Prüfungen der Phase III, in einigen Fällen auch der Phase II. Die Veröffentlichung der Ergebnisse tätigt die Bundesoberbehörde in der Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).<sup>123</sup> Die Berichte sind der Behörde innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung der Zulassung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels zu übermitteln (vgl. § 42b Abs. 1 S. 2 AMG). Dabei sind alle Ergebnisse, unabhängig davon ob sie positiv oder negativ sind, vorzulegen (vgl. § 42b Abs. 3 S. 1 AMG).

Die GCP-V gewährleistet zusätzlich zum AMG sowohl, dass die Rechte, die Sicherheit und das leibliche Wohl der Probanden geschützt werden als auch, dass die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse von klinischen Prüfungen sichergestellt ist (vgl. § 1 Abs. 1 S.2 GCP-V).

---

<sup>122</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, § 41 Rdnr. 2

<sup>123</sup> Vgl. Rehmann/Greve 2014, § 42b Rdnr. 2

Die §§ 7-9 der GCP-V enthalten ausformulierte Voraussetzungen für das Genehmigungsverfahren von klinischen Prüfungen vor der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde (mehr hierzu unter Kapitel 4.1.4).

Unerwünschte Ereignisse sind vom Sponsor ausführlich zu dokumentieren und auf Anforderung den zuständigen Behörden (auch der anderer Mitgliedsstaaten) zu übermitteln (vgl. § 13 Abs. 1 GCP-V). Hingegen sind unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen unverzüglich, aber innerhalb von 15 Tagen (bei Todesfolge innerhalb von sieben Tagen), an die zuständige Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde und die Behörden anderer Mitgliedsstaaten, in welchen die klinische Prüfung durchgeführt wird, zu melden (vgl. § 13 Abs. 2, 3 GCP-V). Sollten schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sind der Sponsor und der Prüfer dazu verpflichtet geeignete Gegenmaßnahmen zu treffen, eventuell muss der Prüfplan angepasst oder im Äußersten sogar die Studie abgebrochen werden (vgl. § 11 GCP-V).<sup>124</sup>

Nach Beendigung der klinischen Prüfung muss dieses vom Sponsor innerhalb von 90 Tagen an die zuständige Bundesoberbehörde, Ethikkommission und zuständigen Behörden von anderen Mitgliedsstaaten der EU, die an der klinischen Prüfung teilgenommen haben, gemeldet werden (vgl. § 13 Abs. 8 S. 1 GCP-V). Bei einem Abbruch der klinischen Forschung muss die Mitteilung darüber innerhalb von 15 Tagen durch den Sponsor erfolgen (vgl. § 13 Abs. 8 S.2 GCP-V). Nach Abschluss der Prüfung ist vom Sponsor innerhalb eines Jahres ein Bericht vorzulegen, welcher alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung enthält (vgl. § 13 Abs. 9 GCP-V).

Abschließend zum Probandenschutz ist die Möglichkeit von Inspektionen zu nennen. Hier hat die zuständige Behörde gemäß § 15 GCP-V die Möglichkeit, die beteiligten Stellen wie Prüfzentren, Labore oder Einrichtungen des Sponsors zu überprüfen.

---

<sup>124</sup> Vgl. Achtmann 2013, S. 34

### 4.1.3 Registrierungsverfahren gem. 41a AMG

Mit dem vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften<sup>125</sup> wurde der § 41a in das AMG eingeführt, mit dem die Einbeziehung von Ethikkommissionen für Verfahren nach der VO 536/2014 neu geregelt werden soll und welcher bereits gültig ist.<sup>126</sup>

Am Verfahren für die Genehmigung klinischer Prüfungen dürfen nur öffentlich-rechtliche Ethikkommissionen teilnehmen, dies bedeutet Kommissionen in öffentlich-rechtlicher Trägerschaft.<sup>127</sup> Zusätzlich müssen sich diese nun aber auch nach § 41a AMG registrieren lassen. Der Antrag auf Registrierung ist vom Träger der öffentlich-rechtlichen Ethikkommission beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu stellen (§ 41a Abs. 2 AMG). Das BfArM ist in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für die Prüfung des Antrags zuständig und genehmigt diesen, wenn die Voraussetzungen nach § 41a Abs. 3 Nr. 1-7 AMG erfüllt sind.<sup>128</sup> Zum einen zählt dazu, dass die betroffene Ethikkommission die erforderliche aktuelle wissenschaftliche Expertise ihrer Mitglieder und externer Sachverständiger vorweisen kann (§ 41a Abs. 3 Nr. 1 AMG). Zum anderen muss die Ethikkommission aus mindestens einem Juristen, einer Person mit Erfahrung auf dem Gebiet der Medizinethik, einer Person mit Erfahrung in der Versuchsplanung und Statistik und drei Ärzten, die über Erfahrung in der klinischen Medizin verfügen, wovon einer Facharzt für klinische Pharmakologie oder Pharmakologie und Toxikologie ist, und einem Laien bestehen (vgl. § 41a Abs. 3 Nr. 2 AMG). Mit dem Einbezug eines Laien in eine Ethikkommission setzt Deutschland die Anforderung des Art. 9 Abs. 3 der VO 536/2014 um, in welchem es heißt, dass mindestens ein Laie an der Bewertung der klinischen Prüfung teilnehmen muss.

Eine weitere Voraussetzung ist, dass sowohl weibliche als auch männliche Mitglieder der Ethikkommission angehören (vgl. § 41a Abs. 3 Nr. 3 AMG) und sie eine Geschäftsordnung besitzt (vgl. § 41a Abs. 3 Nr. 4

---

<sup>125</sup> Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 20.12.2016, BGBl. I, S. 3048

<sup>126</sup> Vgl. Paus 2018, § 41a Rdnr. 1

<sup>127</sup> Vgl. Ebd.

<sup>128</sup> Vgl. Ebd.

AMG). Es bedarf ebenso einer Geschäftsstelle mit sowohl qualifiziertem Personal als auch einer sachlichen Ausstattung, die eine schnelle Abstimmung ermöglicht und einer Unabhängigkeitserklärung der beteiligten Mitglieder vor jedem Antrag (vgl. § 41a Abs. 3 Nr. 5-7 AMG).

Dass BfArM kann unter Einvernehmen mit dem PEI jederzeit das Ruhen der Registrierung anordnen als auch die Registrierung aufheben, wenn die zuvor genannten Voraussetzungen nicht oder nicht mehr vorliegen (vgl. § 41a Abs. 5 AMG).

Eine Liste der registrierten Ethikkommissionen wird vom BfArM im Bundesanzeiger veröffentlicht (vgl. § 41a Abs. 6 AMG). Bis jetzt haben sich 36 Ethikkommissionen der 51 des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen beim BfArM registrieren lassen (Stand 09.01.2018).<sup>129</sup> Das heißt, 15 Ethikkommissionen sind derzeit noch nicht dabei. Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einen können dies Kapazitäts- oder Ressourcengründe sein, zum anderen ist es auch möglich, dass die betroffene Ethikkommission die Kriterien der Registrierung nicht erfüllen kann oder möchte.<sup>130</sup>

An dieser Stelle kann festgehalten werden, dass sich durch das Registrierungsverfahren für Ethikkommissionen zusätzliche Hürden ergeben, um weiterhin an der Genehmigung klinischer Prüfungen teilnehmen zu können. Kritiker des Registrierungsverfahrens geben zu bedenken, dass die Ethikkommissionen durch die Pflicht zur Registrierung und durch die Eingliederung in das vom BfArM geführte Verfahren im Vergleich zur bisherigen Rechtslage an institutioneller Unabhängigkeit verlieren würden.<sup>131</sup> Dass es nun Regelungen über die Mindestanforderungen für Ethikkommissionen gibt und eine Registrierung notwendig ist, sei jedoch ein richtiger Ansatz. Es müsse nur darauf geachtet werden, dass die Bewertung durch die Bundesoberbehörde neutral erfolgt.<sup>132</sup>

---

<sup>129</sup> Vgl. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.) 2018 (Internet)

<sup>130</sup> Vgl. Peters 2017, S. 1390

<sup>131</sup> Vgl. Paus 2018, § 41a Rdnr. 2

<sup>132</sup> Vgl. Ruppert 2016, S. 27

Es ist vorteilhaft, dass es eine verantwortliche Stelle gibt, welche bestimmte Voraussetzungen für Ethikkommissionen überprüft. So kann sichergestellt werden, dass bestimmte Anforderungen erfüllt werden, um eine qualitativ hochwertige Arbeit leisten zu können. Positiv zu bewerten ist auch, dass nun gesetzlich eine bestimmte Besetzung von Ethikkommissionen vorgeschrieben wird. Hierdurch werden die, in den Bundesländern, unterschiedlichen Regelungen angeglichen und sichergestellt, dass bestimmte Personen mit wissenschaftlicher Expertise vorhanden sind.

Im Rahmen des Probandenschutzes ist es gutzuheißen, dass nun auch das Vorhandensein eines Laien gesetzlich vorgeschrieben ist. Nur Laien können beurteilen, ob eine Patienteninformation wirklich verständlich ist und von durchschnittlich gebildeten Personen ohne Fachkenntnisse verstanden werden kann. Auch bei der Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses wird ein Laie anders urteilen als ein Arzt, der ein Risiko anders einschätzt als Patienten.<sup>133</sup> Der Einbezug von Laien in Ethikkommissionen ist daher unverzichtbar und sorgt für eine Erhöhung des Probandenschutzes.<sup>134</sup> Auch werden Kapazitäten sichergestellt, um das aufkommende Arbeitsvolumen optimal bearbeiten zu können.

Jedoch kann die Kritik, ob der Gesetzgeber mit dem BfArM hier die richtige verantwortliche Stelle benannt hat, vertreten werden. Im Sinne einer unabhängigen Bewertung der klinischen Prüfung durch die Ethikkommission und einer Genehmigung durch die Bundesoberbehörde sollten beide Institutionen voneinander unabhängig sein. Dadurch, dass die Registrierung einer Ethikkommission vom BfArM in Abstimmung mit dem PEI abhängig ist, wird durchaus die Rolle der Ethikkommissionen geschwächt. Auch Prof. Dr. med. Joerg Hasford, Vorsitzender des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen, steht diesem kritisch gegenüber. Wenn dieselbe Bundesbehörde, die für die Genehmigung klinischer Prüfungen verantwortlich ist, auch über die Registrierung einer Ethikkommission entscheidet, stelle dies einen enormen

---

<sup>133</sup> Vgl. Neitzke 2003, S. 116f.

<sup>134</sup> Vgl. Ebd. S. 118

Interessenkonflikt dar.<sup>135</sup> Auch die Bundesärztekammer vertritt die Ansicht, dass im Sinne der Verfahrenstransparenz und zur Vermeidung von Interessenkonflikten, eine andere vom Bundesland ausgewählte Stelle für die Registrierung verantwortlich sein sollte.<sup>136</sup> Dazu kommt, dass Ethikkommissionen, die sich nicht registrieren lassen, folglich nicht mehr am Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfung teilnehmen können. Ihnen bleibt nur noch die ärztliche Beratung nach § 15 MBO-Ä. Dies ginge mit einem erheblichen Bedeutungsverlust der betroffenen Kommission einher. Diese Entscheidung sollte daher vom Träger sehr gut bedacht sein.<sup>137</sup>

In Anbetracht der geschichtlichen Entwicklung der Ethikkommissionen ist es äußerst schade, dass sich durch diesen Wandel eine Rückentwicklung in ihrem Aufgabenfeld ergeben könnte. Es kann demnach festgehalten werden, dass ein Registrierungsverfahren für Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung ein richtiger Ansatz ist, jedoch wäre eine andere verantwortliche Stelle wünschenswert gewesen.

#### **4.1.4 Derzeitiges Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen**

##### **4.1.4.1 Verfahren vor der Ethikkommission**

Das derzeitige Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen ist in Deutschland unterteilt in die Bewertung durch die Ethikkommission und die Genehmigung durch die Bundesoberbehörde. Im folgenden Kapitel soll das Verfahren bei der Ethikkommission dargestellt werden.

Eine klinische Prüfung ist vor ihrer Durchführung zustimmend von einer öffentlich-rechtlichen Ethikkommission zu bewerten (vgl. § Abs. 1 S. 2 AMG). Der Antrag für die erforderliche Zustimmung ist vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethikkommission zu stellen (vgl. § 42 Abs. 1 S. 1 AMG). Diesem Antrag sind alle Unterlagen beizufügen, die die

---

<sup>135</sup> Vgl. Korzilius/Richter-Kuhlmann 2016, S. 967

<sup>136</sup> Vgl. Bundesärztekammer 2016, S. 6 (Internet)

<sup>137</sup> Vgl. Lippert 2017, S. 797

Ethikkommission braucht, um die klinische Prüfung zu bewerten. Diese können in deutscher oder englischer Sprache abgefasst sein (vgl. § 7 Abs. 1 S. 1-2 GCP-V). Dem Antrag sind die in § 7 Abs. 2 GCP-V genannten Angaben, z.B. allgemeine Angaben wie der Prüfplancode, Angaben zum Prüfer, zur Prüfgruppe und zum Gegenstand und Ziel der klinischen Prüfung, beizufügen.

Jedes vorgelegte Projekt ist auf sein wissenschaftliches Niveau hin zu untersuchen. Es kann keinem Probanden zugemutet werden, sich für Projekte zweifelhafter oder fehlender wissenschaftlicher Qualität zur Verfügung zu stellen.<sup>138</sup> Die Ethikkommissionen haben die Forschungsmethode, das Forschungsziel sowie die persönliche Eignung des Prüfers und die lokalen Bedingungen zu untersuchen. Zusätzlich obliegt es ihnen eine Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen.<sup>139</sup> Besonderes Augenmerk liegt auf dem Vorhandensein einer Probandenversicherung, die nach AMG vorgeschrieben ist. Hier ist es die Aufgabe der Ethikkommissionen dafür Sorge zu tragen, dass die Bedingungen in einer angemessenen Weise, die den Bedürfnissen der Probanden entspricht, formuliert werden.<sup>140</sup> Damit die zuvor genannten Aspekte von der Ethikkommission überprüft werden können, sind dieser zusätzlich die in § 7 Abs. 3 GCP-V genannten Unterlagen vorzulegen.

Zur Überprüfung der zuvor genannten Gegebenheiten, können Ethikkommissionen verschiedene Instrumente einsetzen. Sie können das Urteil fachlich kompetenter Mitglieder nutzen, externe Gutachter beteiligen oder auch auf die Hilfe externe Expertisen zurückgreifen (vgl. § 42 Abs. 1 S. 5 AMG).<sup>141</sup>

Regelungen zur Arbeitsweise von Ethikkommissionen wie z.B. über die Beschlussfähigkeit und die Vorbereitung sowie die Durchführung von Beschlüssen enthält die jeweilige Geschäftsordnung der Kommission.<sup>142</sup>

---

<sup>138</sup> Vgl. Doppelfeld 2003, S. 8

<sup>139</sup> Vgl. Ebd.

<sup>140</sup> Vgl. Ebd. S. 9

<sup>141</sup> Vgl. Ebd. S. 8

<sup>142</sup> Vgl. Lippert 2016, S. 776

Die Bewertung durch die Ethikkommission erfolgt grundsätzlich aber auch analog vorgegebener Verfahrensgrundsätze<sup>143</sup>, die vom Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland entwickelt wurden. Die Bewertung folgt nach mündlicher Verhandlung und wird durch Stimmenmehrheit entschieden.<sup>144</sup>

Gemäß § 8 Abs. 1 GCP-V hat die zuständige Ethikkommission nach Antragseingang durch den Sponsor zehn Tage Zeit zu überprüfen, ob der Antrag vollständig und ordnungsgemäß vorliegt (siehe formale Vorprüfung in Abb. 1). Der Sponsor hat dann wiederum 14 Tage Zeit, um die ihm genannten Formmängel auszubessern (vgl. § 8 Abs. 1 GCPV). Dafür wird das Verfahren für maximal 14 Tage ausgesetzt (siehe Stop-Clock in Abb. 1).

Für die inhaltliche Überprüfung hat die Ethikkommission generell 60 Tage Zeit. Innerhalb dieser Frist übermittelt sie dem Sponsor als auch der zuständigen Bundesoberbehörde ihre mit Gründen versehene Bewertung (vgl. § 8 Abs. 2 S. 1 GCP-V). In der Zeit kann die Ethikkommission vom Sponsor nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen anfordern und die Frist wird bis zum Eingang dieser gehemmt (vgl. § 8 Abs. 2 S. 2-3 GCP-V) (zweiter Stop-Clock in Abb. 1). Unter bestimmten Bedingungen kann sich die genannte Frist von 60 Tagen verkürzen oder auch verlängern. Wird die klinische Prüfung nur in einer einzigen Prüfstelle durchgeführt, so beträgt die Frist nur noch 30 Tage (vgl. § 8 Abs. 3 S. 1 GCP-V). Handelt es sich bei der klinischen Prüfung um eine klinische Prüfung der Phase I, die auf einer von dieser Ethikkommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut, verkürzt sich die Frist auf 14 Tage (vgl. § 8 Abs. 3 S. 2 GCP-V). Eine Verlängerung der Frist auf 90 oder 180 Tage tritt ein, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit somatischen Zelltherapeutika und

---

<sup>143</sup> Siehe hierzu Bundesärztekammer 1991; in den Verfahrensgrundsätzen sind nähere Angaben darüber enthalten wie Ethikkommissionen bei der Bewertung vorgehen sollen, die Verfahrensgrundsätze sind nicht verbindlich, die Ethikkommissionen werden aber angehalten, diese anzuwenden.

<sup>144</sup> Vgl. Lippert 2016, S. 776



Arzneimitteln handelt, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten (vgl. §8 Abs. 4 GCP-V).

Eine Besonderheit ergibt sich bei multizentrischen klinischen Prüfungen. Hier bestimmt der Sponsor einen Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung, durch dessen Sitz die für das Verfahren zuständige Ethikkommission bestimmt wird.<sup>145</sup> Die Bewertung findet dann durch die zuständige (auch federführende) Ethikkommission statt, die die Bewertungen der beteiligten Ethikkommissionen, die die Prüfer und Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich beurteilt haben, zusammenfügt (vgl. § 8 Abs. 5 GCP-V). An dieser Stelle weicht die deutsche Gesetzgebung von der RiL 2001/20/EG ab, nach der es bei multizentrischen Prüfungen nur eine Stellungnahme einer Ethikkommission geben soll (vgl. Art. 7). In Deutschland werden hingegen aber auch die Stellungnahmen der beteiligten Ethikkommissionen berücksichtigt.<sup>146</sup>

Die Ethikkommission kann gemäß § 40 AMG eine Bewertung abgeben, die zustimmend oder nicht zustimmend sein kann. Am häufigsten regt sie aber zu Änderungen an und erhebt Bedenken. Diese beschränken sich jedoch auf formale und rechtliche Hinweise.<sup>147</sup> Die zustimmende Bewertung kann hierbei auch an Bedingungen geknüpft sein. Diese sind vom Antragsteller zu erfüllen, bevor er mit der klinischen Studie beginnen kann.<sup>148</sup> Eine ablehnende Bewertung kann nur erteilt werden, wenn die vom Sponsor vorgelegten Unterlagen unvollständig sind, sie nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen oder die in § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 bis 9, Abs 4 und § 41 AMG geregelten Anforderungen nicht erfüllt sind (vgl. § 42 Abs. 1 S. 7 Nr. 1-3 AMG). Der Entscheidungsmaßstab für Ethikkommission ist somit durch die vorgeschriebenen Versagungsgründe gesetzlich definiert.<sup>149</sup>

Ein wesentlicher Teil des Verfahrens ist demnach die zustimmende Bewertung der Ethikkommission. Die Bundesoberbehörde kann sich über

---

<sup>145</sup> Vgl. Paus 2018, § 42 Rdnr. 2

<sup>146</sup> Vgl. Domann 2015, S. 434

<sup>147</sup> Vgl. Lippert 2016, S. 776

<sup>148</sup> Vgl. Deutsch 2003, S. 27

<sup>149</sup> Vgl. Paus 2018, § 42 Rdnr. 4

diese nicht hinwegsetzen. Lehnt eine Ethikkommission einen Antrag ab, so bedeutet dies für den Sponsor, dass er die klinische Prüfung in Deutschland nicht durchführen kann.

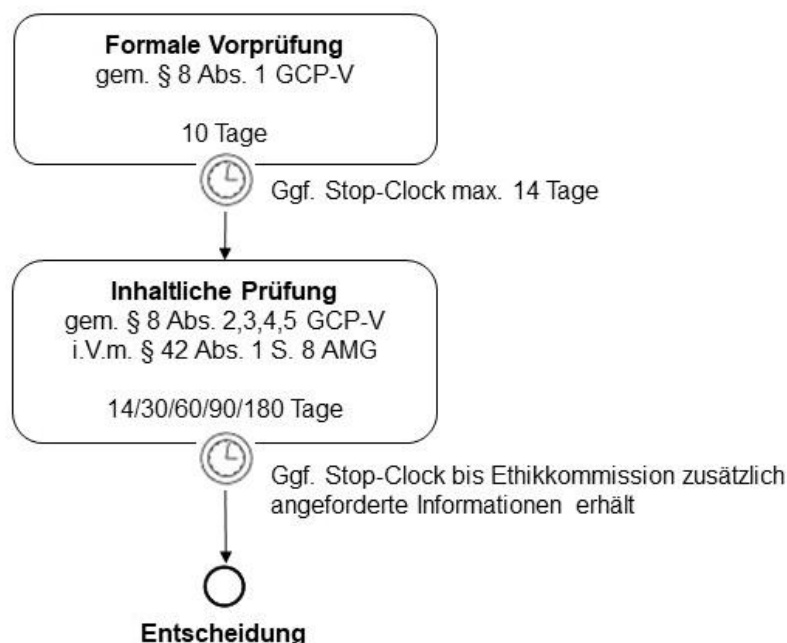


Abb. 1: Bewertungsverfahren vor der Ethikkommission<sup>150</sup>

#### 4.1.4.2 Verfahren vor der Bundesoberbehörde

Zusätzlich zu der Bewertung durch eine Ethikkommission ist die Genehmigung der Bundesoberbehörde erforderlich. Die zuständige Bundesoberbehörde ergibt sich aus der Art der zu prüfenden Arzneistoffe. Für biologische Stoffe wie z.B. Gewebezubereitungen, Impfstoffe und Blutzubereitungen ist das PEI zuständig (vgl. § 77 Abs. 2 AMG). Für die Stoffe, für die das PEI nicht zuständig ist, ist wiederum das BfArM verantwortlich (vgl. § 77 Abs. 1 AMG).

Die Genehmigung für die klinische Prüfung ist vom Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen (vgl. § 42 Abs. 2 S. 1 AMG). Auch dieser sind die in § 7 Abs. 2 GCP-V genannten Angaben zu übermitteln. Zusätzlich vorzulegen, sind der Bundesoberbehörde u.a. das Dossier zum Prüfpräparat, der Nachweis einer Versicherung und bei

<sup>150</sup> Eigene Darstellung

gentechnisch veränderten Organismen eine Darlegung und Bewertung der Risiken für die öffentliche Gesundheit und Umwelt (vgl. § 7 Abs. 4 GCP-V). Die formale Vorprüfung hat hier ebenfalls innerhalb von zehn Tagen zu erfolgen (siehe formale Vorprüfung in Abb. 2), wobei dem Sponsor wieder eine Frist von 14 Tagen gegeben wird, um eventuelle Formmängel auszubessern (vgl. § 9 Abs. 1 GCP-V).

Die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde gilt als erteilt, wenn diese dem Sponsor nicht innerhalb von höchstens 30 Tagen einen mit Gründen versehenen Einwand übermittelt, es gilt das Prinzip der stillschweigenden Genehmigung (linker Weg auf Abb. 2) (vgl. § 42 Abs. 2 S. 4 AMG).<sup>151</sup> Erhebt die Bundesoberbehörde jedoch inhaltliche Einwände (rechter Weg auf Abb. 2), so kann der Sponsor den Antrag innerhalb einer Frist von 90 Tagen einmalig ändern (vgl. § 9 Abs. 2 S. 2 GCP-V). Nach dem Eingang der Änderung übermittelt die Bundesoberbehörde schriftlich innerhalb von 15 Tagen ihre Genehmigung oder die endgültige Ablehnung an den Sponsor, davon erhält die zuständige Ethikkommission eine Kopie (vgl. § 9 Abs. 2 S.3 GCP-V).

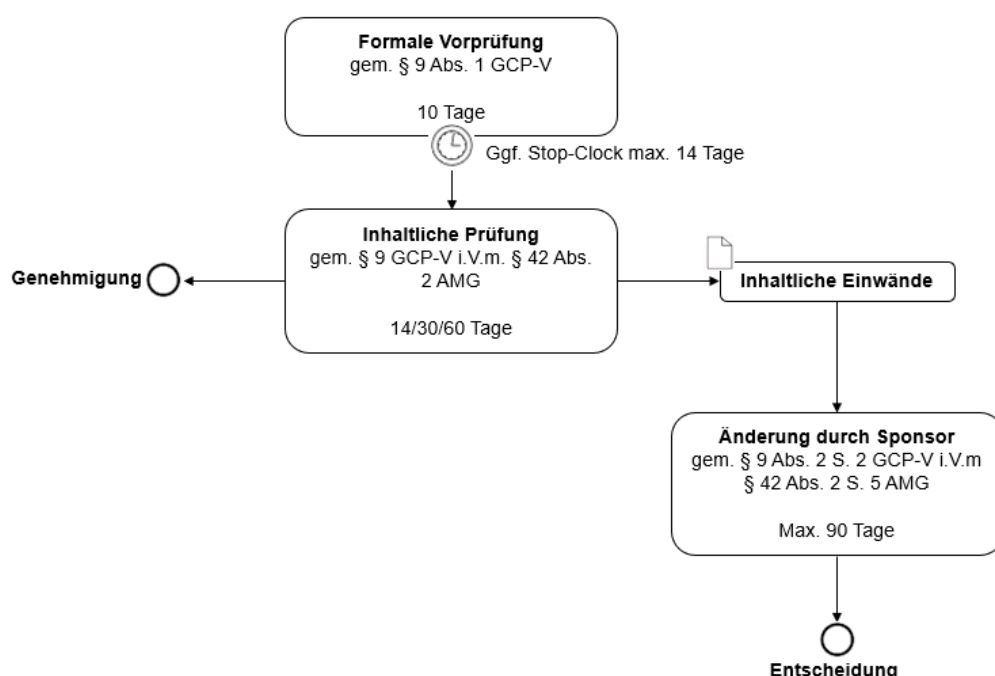


Abb. 2: Genehmigungsverfahren vor der Bundesoberbehörde<sup>152</sup>

<sup>151</sup> Vgl. Paus 2018, § 42 Rdnr. 3

<sup>152</sup> Eigene Darstellung

Die Fristverkürzung bzw. -verlängerung gilt entsprechend den Regelungen beim Verfahren vor der Ethikkommission (vgl. hierzu § 9 Abs. 3-4 GCP-V).

Eine Genehmigung darf von der Bundesoberbehörde nur versagt werden, wenn die vorgelegten Unterlagen unvollständig sind und nach der gesetzten Frist bleiben, sie nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, Erkenntnisse vorliegen, dass die Prüfeinrichtung für die Durchführung der klinischen Prüfung nicht geeignet ist, allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung, die in § 40 Abs. 1 S.3 Nr. 1,2, 2a und 6 genannt werden nicht erfüllt sind oder die in § 40 Abs. 4 oder § 41 geregelten Vorschriften nicht eingehalten werden (§ 42 Abs. 2 S. 3 Nr. 1-5 AMG).

Liegt eine Genehmigung von der Bundesoberbehörde nicht vor, darf die klinische Prüfung vom Sponsor in Deutschland nicht durchgeführt werden.

## **4.2 Rechtliche Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Studien nach neuem Recht**

### **4.2.1 Grundlegende Änderungen und Anpassungen des AMG**

Durch die VO 536/2014 wird die RiL 2001/20/EG aufgehoben und eine europaweite Regelung über klinischen Prüfung mit Humanarzneimitteln geschaffen. Als Begründung für die Verordnung führt die EU-Kommission einen Rückgang der klinischen Prüfungen von 2007-2011 um 25 %, eine Steigerung der Kosten für die Durchführung und eine Erhöhung der benötigten Vorlaufzeit vor dem Beginn einer klinischen Prüfung an.<sup>153</sup>

Das Ziel der neuen Verordnung ist die Harmonisierung des Genehmigungsverfahrens klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln.<sup>154</sup> Ab ihrer Gültigkeit muss ein Sponsor, der eine klinische Prüfung in mehreren Ländern durchführen möchte, nicht mehr in jedem Land einzeln einen Antrag auf Genehmigung stellen, sondern einen einzigen Antrag, der für alle Länder gilt. Die Antragsstellung erfolgt zukünftig elektronisch über

<sup>153</sup> Vgl. Europäische Kommission 2012, S. 2f. (Internet)

<sup>154</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 795

ein gemeinsames europäisches, elektronisches Portal (EU-Portal). Über dieses Portal soll jegliche Kommunikation während des Verfahrens geführt und in einer dazugehörigen elektronischen EU-Datenbank alle Daten aus dem EU-Portal gespeichert werden.<sup>155</sup> Das EU-Portal und die EU-Datenbank werden aufgrund verschiedenster technischer Schwierigkeiten voraussichtlich erst im Laufe des Jahres 2019 zur Anwendung kommen.<sup>156</sup> So kann davon ausgegangen werden, dass die Verordnung frühestens Ende 2019 gültig wird, da die Voraussetzung für die Gültigkeit die vollständige Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der EU-Datenbank ist (vgl. Art. 99 S. 2 i.V.m. Art. 82 Abs. 3 VO 536/2014).

Die Verordnung beinhaltet 85 Erwägungsgründe und 24 Kapitel mit insgesamt 99 Artikeln. Zusätzlich liefert sie 7 Anhänge, u.a. für das Antragsdossier, den Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Prüfungen (für Laien) und die Sicherheitsberichterstattung.<sup>157</sup>

Wie bereits erwähnt, soll sich in der vorliegenden Arbeit vor allem mit dem Genehmigungsverfahren und den Regelungen zum Probandenschutz auseinandergesetzt werden. Aus diesem Grund kann im Folgenden nur auf bestimmte und nicht auf alle neuen Regelungen der EU-Verordnung eingegangen werden.

Der Begriff der klinischen Prüfung wird in der neuen Verordnung der EU präzisiert. Es wird der Oberbegriff der klinischen Studie mit den Unterkategorien klinische Prüfung und nichtinterventionelle Studie eingeführt. Den zuvor in Deutschland häufig synonym verwendeten Begriffen der klinischen Prüfung bzw. Studie kommt mit der Verordnung eine unterschiedliche Bedeutung zu.<sup>158</sup>

---

<sup>155</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 795

<sup>156</sup> Vgl. Neuer/Angenendt 2018, S. 409

<sup>157</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 795

<sup>158</sup> Vgl. Krätzschar/Forster 2017, S. 258

Für ein besseres Verständnis kann hier Abbildung drei herangezogen werden.

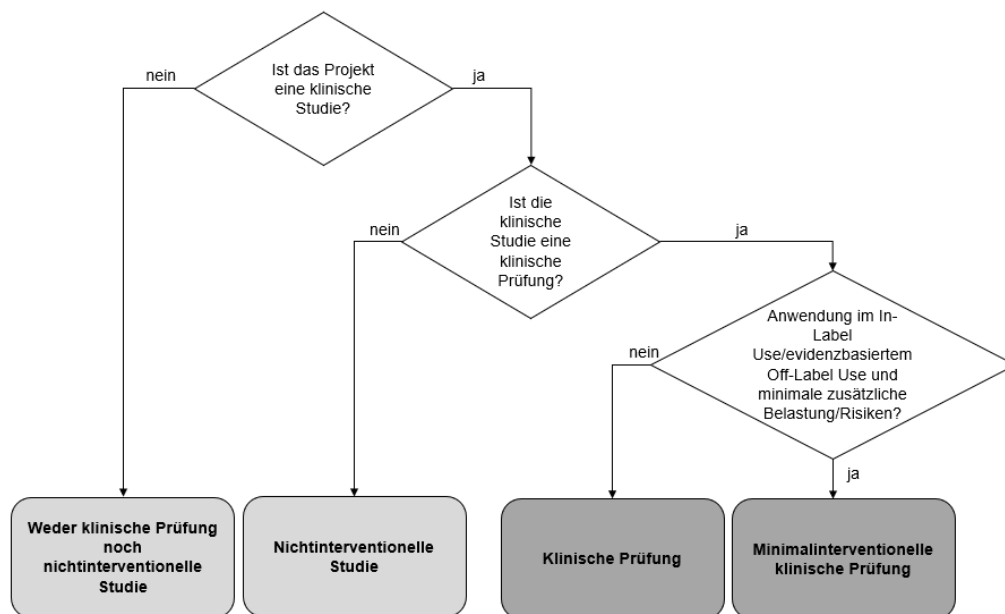


Abb. 3: Abgrenzungsalgorithmus<sup>159</sup>

Eine klinische Studie ist definiert als jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, die klinischen, pharmakologischen, pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrere Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen, jegliche Nebenwirkungen festzustellen oder die Absorption/Verteilung/Stoffwechsel/Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels festzustellen (vgl. Art. 2 Abs. Nr. 1 VO 536/2014). Es ist zu erkennen, dass die vorherige Definition der klinischen Prüfung nun für die klinische Studie gilt. Ist das Projekt nach der Definition keine klinische Studie, dann handelt es sich weder um eine klinische Prüfung noch um eine nichtinterventionelle Studie (erste Fragestellung in Abb. 3 mit nein beantwortet). Eine klinische Prüfung wird nun definiert als eine klinische Studie, die mindestens eine der in Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 VO 536/2014 genannten Bedingungen erfüllt:

<sup>159</sup> Eigene Darstellung in Anlehnung an Mende/Frech/Riedel 2017, S. 796

- a) der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

Neu eingeführt wird auch der Begriff der minimalinterventionellen klinischen Prüfung (rechte Darstellung in Abb. 3). Hierbei handelt es sich um eine klinische Prüfung, bei der die Prüfpräparate zugelassen sind und innerhalb des zugelassenen Gebrauchs (In-Label Use) oder außerhalb diesem (evidenzbasiertem Off-Label Use) angewendet werden (vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 3 lit. a-b VO 536/2014). Die bei der Prüfung genutzten Verfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimal zusätzliche Belastung für die Probanden dar (vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 3 lit. c VO 536/2014). Der Vorteil der minimalinterventionellen klinischen Prüfung liegt vor allem darin begründet, dass es keiner zusätzlichen Probandenversicherung für die Prüfungsteilnehmer bedarf (vgl. Art. 76 Abs. 3 VO 536/2014).<sup>160</sup>

Abzugrenzen hiervon ist weiterhin die nichtinterventionelle Studie (vorher nichtinterventionelle Prüfung), die keine klinische Prüfung ist (vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 4 VO 536/2014).

Weitergehend werden auch die Begriffe Sponsor und Prüfer neu definiert. Der Sponsor ist eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. dass die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt (vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 14 VO 536/2014). Damit entfällt der direkte Bezug zur Finanzierung, der noch in der RiL 2001/20/EG und somit auch im AMG vorhanden war.<sup>161</sup>

---

<sup>160</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 796

<sup>161</sup> Vgl. Ebd.

Laut Art. 2 Abs. 2 Nr. 15 VO 536/2014 ist der Prüfer, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person. Als Hauptprüfer wird ein Prüfer bezeichnet, der der verantwortliche Leiter eines Prüferteams ist (vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 16 VO 536/2014). Der Begriff des Leiters der klinischen Prüfung aus dem AMG entfällt an dieser Stelle ersatzlos.<sup>162</sup>

Aufgrund der gesetzlichen Änderungen durch die Verordnung musste auch das AMG angepasst werden. Dies erfolgte durch das Vierte Gesetz zur Anwendung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften.<sup>163</sup>

Die §§ 40-42b des AMG werden komplett neu gefasst und die GCP-V wird durch die Verordnung aufgehoben.<sup>164</sup> In § 40 AMG n.F. wird das neue Verfahren der Genehmigung ausgestaltet (siehe hierzu Kapitel 4.2.3).

In den Artikeln 28-35 der Verordnung wird der Schutz der Prüfungsteilnehmer geregelt. Auch hier wurde das AMG angepasst (mehr hierzu in Kapitel 4.2.2 Probandenschutz).

In § 40a AMG n.F. werden national geltende Voraussetzungen für die Durchführung klinischer Prüfungen formuliert, welche neben den Artikeln der Verordnung wirksam sind. So muss der Sponsor oder ein Vertreter seinen Sitz weiterhin in der EU oder im EWR haben. Der Art. 29 VO 536/2014 wird durch § 40b AMG n.F. erweitert und enthält Voraussetzungen für die Einwilligung zu einer klinischen Prüfung. Absatz 2 schreibt vor, dass der Prüfer, welcher die Aufklärung übernimmt, Arzt oder Zahnarzt sein muss. In Absatz 6 werden Voraussetzungen für die Datenverarbeitung gegeben und in Absatz 7 steht geschrieben, dass die Kontaktstelle für weitere Informationen für die Probanden, bei der zuständigen Behörde einzurichten ist.<sup>165</sup>

---

<sup>162</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 797

<sup>163</sup> Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 20.12.2016, BGBl. I, S. 3048; die §§, die noch nicht gelten werden im Folgenden mit AMG n.F. dargestellt, sie treten nach § 13 AMG-Änderungsgesetz sechs Monate nach der Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank nach Art. 82 der VO 536/2014 im Amtsblatt der Europäischen Union in Kraft

<sup>164</sup> Vgl. Jung/Sander 2017, S. 832

<sup>165</sup> Vgl. Ebd. S. 835



#### 4.2.2 Probandenschutz

Im Folgenden soll die Verordnung dahingehend analysiert werden, ob spezielle neue Vorschriften entwickelt wurden, die im Vergleich zum derzeitigen Verfahren, zu einem erhöhten Schutz der Probanden führen.

In der Verordnung wird zu Anfang klargestellt, dass die Voraussetzungen, die in der RiL 2001/20/EG zum Schutz der Prüfungsteilnehmer enthalten sind, weiterhin beibehalten werden sollen (vgl. Erwägungsgrund 27 VO 536/2014).<sup>166</sup> Dies kann an dieser Stelle anhand mehrerer Beispiele verifiziert werden. Laut Artikel 28 Abs. 1 lit. a der VO 536/2014 muss der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder auch für die öffentliche Gesundheit, die vorhersehbaren Risiken und Nachteile rechtfertigen, das heißt, es muss immer noch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen. Diese Regelung lässt sich auch so in der RiL 2001/20/EG in Art. 2 Abs. 3 lit. a finden. Des Weiteren bleiben auch weitere Schutzvorschriften wie die Aufklärung und Einwilligung, die körperliche und geistige Unversehrtheit, der Schutz personenbezogener Daten sowie die medizinische Betreuung während der klinischen Prüfung und auch die Errichtung einer Kontaktstelle bestehen (vgl. Art. 28 Abs. 1 lit. c, d, f, g). Das Recht jedes Prüfungsteilnehmers die Prüfung jederzeit zu beenden, bleibt ebenso unberührt (vgl. Art. 28 Abs. 3 VO 536/2014).<sup>167</sup> Zwei Neuerungen ergeben sich aber durch folgende Regelungen in Art. 28. So darf eine klinische Prüfung nur noch durchgeführt werden, wenn die Prüfungsteilnehmer keiner unzulässigen Beeinflussung, etwa finanzieller Art ausgesetzt sind, um sie zur Teilnahme an der Prüfung zu bewegen (Art. 28 Abs. 1 lit. h VO 536/2014). Dies war bisher in der RiL 2001/20/EG nur für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene niedergeschrieben wurden.<sup>168</sup> Eine weitere Vorschrift, die vorher nur für Nichteinwilligungsfähige und Minderjährige definiert war, ist, dass die Prüfung nur durchgeführt werden darf, wenn sie mit möglichst wenig Schmerzen und Belastungen für die Probanden verbunden ist und dies

---

<sup>166</sup> Vgl. Jansen 2016, S. 418

<sup>167</sup> Vgl. Ebd.

<sup>168</sup> Vgl. Ebd.

im Prüfplan definiert und ständig überprüft wird (vgl. Art. 28 Abs. 1 lit. e VO 536/2014). Zwar sei eine Begrenzung der Risiken im Vergleich zum Nutzen schon vorher durch die Risiko-Nutzen-Abwägung gegeben gewesen, da nun aber auch weniger Belastungen erlaubt sind, würde der Schutzgrad der Probanden erhöht werden.<sup>169</sup> Es kann zweifelsohne ein größerer Schutz für die Probanden festgestellt werden, da die Rolle der einwilligungsfähigen Probanden dadurch gestärkt wird, dass nun auch bei ihnen eine Begrenzung der Belastung stattfindet und unzulässige finanzielle Beeinflussung ausgeschlossen wird.

Die besondere Stellung der Aufklärung wird durch den eingeführten Art. 29 der Verordnung hervorgehoben. In ihm ist festgelegt, dass die Einwilligung schriftlich durch den Probanden oder seinen gesetzlichen Vertreter zu erfolgen hat. Unter besonderen Voraussetzungen kann die Einwilligung auch mündlich erfolgen, bis hierhin aber nichts Neues.<sup>170</sup> Neu ist allerdings, dass in Abs. 2 ausführliche Anforderungen an die Informationen, die dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter zur Verfügung gestellt werden, um die Einwilligung nach Aufklärung zu erlangen, formuliert wurden. Dadurch wird sichergestellt, dass ein einheitlicher Standard der Aufklärung von Probanden in allen Mitgliedsstaaten der EU besteht. Auch diese Neuerung ist positiv zu bewerten, da sie zum einen den Schutz der Probanden sowohl harmonisiert als auch erhöht und auch dafür sorgt, dass der Prüfer in der Lage ist, zu entscheiden, welche Informationen er dem Teilnehmer einer klinischen Prüfung unterbreiten muss.<sup>171</sup>

Des Weiteren werden in Art. 31 der VO 536/2014 besondere Voraussetzungen für klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern beschrieben. Die klinische Prüfung ist demnach nur unter den in Art. 31 Abs. 1 lit. a – f VO 536/2014 genannten Voraussetzungen zulässig. Diese unterscheiden sich nicht von den bisher geltenden

---

<sup>169</sup> Vgl. Jansen 2016, S. 418

<sup>170</sup> Vgl. Ebd.

<sup>171</sup> So auch Jansen 2016 S. 418

Regelungen. Eine Neuerung ist jedoch, dass ab sofort auch ein Gruppennutzen ausreicht, um eine klinische Studie zu genehmigen.<sup>172</sup> Ein nicht einwilligungsfähiger Patient darf an einer klinischen Prüfung teilnehmen, wenn die Teilnahme an der klinischen Prüfung einen Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer gehört, zur Folge haben wird, sofern die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit der Erkrankung des Betroffenen steht und für ihn nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden ist (vgl. Art. 31 Abs. 1 lit. g ii VO 536/2014).

Befürworter dieser Regelung bringen ein, dass ohne diese Art von Forschung der Gewinn wichtiger Erkenntnisse vermieden werden würde. Gegner geben jedoch zu bedenken, dass gerade diese Patientengruppe besonders geschützt werden müsse und die Grundlagenforschung aus medizinischer Sicht auch an anderen Patientengruppen stattfinden könne.<sup>173</sup> Fraglich sei auch, wie Belastungen gemessen werden sollen, um zu gewährleisten, dass es sich dabei um minimale Belastungen handelt.<sup>174</sup>

Die gruppennützige Forschung wird von Prof. Dr. med. Jeanne Nicklas-Faust, Bundesgeschäftsführerin der Bundesvereinigung Lebenshilfe, abgelehnt. Sie widerspreche den Vorschriften des Nürnberger Kodex sowie der seit 2008 gültigen UN-Behindertenrechtskonvention, die festlegt, dass niemand ohne seine freiwillige Zustimmung an medizinischer Forschung teilnehmen dürfe.<sup>175</sup> Befürworter der Forschung an Nichteinwilligungsfähigen sehen dagegen den Schutzstandard durch die europäische Verordnung als akzeptabel an. Es sei ausreichend, dass eine Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter gefordert würde und dass der Nichteinwilligungsfähige einem nur minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt sein dürfe.<sup>176</sup> Jurist Sebastian Graf von

---

<sup>172</sup> Vgl. Nickel et al. 2017, S. 808

<sup>173</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.) 2016 (Internet)

<sup>174</sup> Vgl. Neuer/Angenendt 2018, S. 411

<sup>175</sup> Vgl. Glinkhamer 2015, S. 1276

<sup>176</sup> Vgl. Ebd.

Kielmansegg von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bringt zudem hervor, dass vor allem schwerkranke Menschen bereit seien, auch ohne Eigennutzen an einer klinischen Prüfung aus Solidarität gegenüber anderen Erkrankten teilzunehmen.<sup>177</sup>

Im Sinne des Probandenschutzes ist die gruppennützige Forschung kritisch zu betrachten. Nichteinwilligungsfähige bedürfen auf Grund ihrer Stellung ein besonderes Schutzniveau. Deshalb ist es positiv, dass durch Art. 31 Abs. 2 VO 536/2014 die Möglichkeit verschärfter nationaler Regelungen gegeben wird.

In Deutschland wurde davon Gebrauch gemacht und Artikel 31 VO 536/2014 unter Abänderung in § 40b Abs. 4 AMG n.F. übernommen. Die gruppennützige klinische Prüfung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen soll unter besonderen Voraussetzungen erlaubt sein. Ist jemand von Geburt an nicht einwilligungsfähig, so darf er an gruppennütziger Forschung nicht teilnehmen (§ 40b Abs. 4 S. 8 AMG n.F.). Hat jemand hingegen im Vollbesitz seiner geistigen Kräfte ausdrücklich vorab einer klinischen Prüfung zugestimmt und hat der rechtliche Vertreter auf Grundlage dieser Verfügung in eine konkrete klinische Prüfung eingewilligt, ist hier eine gruppennützige Forschung durchführbar (§ 40b Abs. 4 S. 2 AMG n.F.).<sup>178</sup> Als Beispiel kann hier die Erkrankung Demenz herangezogen werden. Demenzkranke können im frühen Stadium der Erkrankung in eine Studie eingeschlossen werden, da hier noch eine Einwilligungsfähigkeit vorliegt.<sup>179</sup> Laut Prof. Dr. med. Joerg Hasford blieben hier jedoch von ethischer Seite viele Fragen offen, u.a. das Recht die Prüfung jederzeit zu beenden. Ein weiteres Problem stelle die Placebo-Kontrolle bei Demenzkranken dar, weil es derzeit schon zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Krankheit gibt. Es müsse sich also zeigen, ob die Vorausverfügung sich als praktikabel erweise.<sup>180</sup> Johannes Pantel, Mediziner von der Goethe-Universität Frankfurt am Main, steht der Vorausverfügung skeptisch gegenüber. Es würde sich hierdurch ein

---

<sup>177</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.) 2016 (Internet)

<sup>178</sup> Weitere Ausführungen zu diesem Merkmal vgl. Jung/Sander 2017, S. 834f.

<sup>179</sup> Vgl. Neuer/Angenendt 2018, S. 411

<sup>180</sup> Vgl. Ebd.

Graubereich für die Patienten eröffnen, da sich eine Wissens- und Informationslücke ergebe.<sup>181</sup> Dieses Argument unterstützt auch Andreas Lob-Hüdepohl vom Berliner Institut für christliche Ethik und Politik. Eine Einwilligung in etwas, für das die nötigen Details noch nicht vorliegen, sei aus sachlichen Gründen nicht möglich. Um Nichteinwilligungsfähige ausreichend zu schützen, sei aus ethischer Sicht eine Beibehaltung des bisherigen Schutzniveaus nötig.<sup>182</sup>

Es ist festzuhalten, dass es durch die Verordnung nun die Möglichkeit gibt, bei Vorliegen eines Gruppennutzens, auch klinische Prüfungen an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen durchzuführen und dies vor allem für Krankheitsbilder wie Demenz von Vorteil sein kann, da es bisher immer noch keine Medikation gibt, die die Fähigkeit besitzt, schwere Demenz zu heilen. Jedoch ist dies aus ethischer Sicht äußerst fragwürdig. Für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung bedarf es einer eigenen Überzeugung und das Bewusstsein zu verstehen, welche Risiken und Chancen eine Teilnahme an der Studie mit sich bringt. Ebenso kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein Patient einer klinischen Prüfung nur aus Solidarität gegenüber anderen zustimmen würden. Aus diesem Grund stellt die für Deutschland geregelte Vorausverfügung das Mindeste an Schutz für den Probanden dar. Allerdings muss auch hier beachtet werden, dass die Verfügung immer nur eine Momentaufnahme darstellt und eine Einwilligung, die lange vor der Durchführung einer klinischen Prüfung, ohne Kenntnis über Einzelheiten dieser, gegeben wurde, wenig aussagekräftig ist. Aus diesem Grund kann vor allem die Meinung von Herrn Pantel an dieser Stelle vertreten werden.

In Art. 32 VO 536/2014 wird die klinische Prüfung mit Minderjährigen geregelt. Die bereits zuvor geltenden Vorschriften wurden hier übernommen und es lassen sich im Wesentlichen nur sprachliche Unterschiede zu der RiL 2001/20/EG und zum AMG finden. Wie bisher muss bei

---

<sup>181</sup> Vgl. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.) 2016 (Internet)

<sup>182</sup> Vgl. Ebd.

klinischen Prüfungen an Minderjährigen, sowohl der Minderjährige, wenn dieser die Tragweite der Prüfung erkennen kann, als auch der gesetzliche Vertreter schriftlich einwilligen (vgl. Art. 32 Abs. 1 lit. a und c i.V.m. § 40b Abs. 3 AMG n.F.). Jedoch wird beim Vetorecht des Minderjährigen, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen bzw. sie abzubrechen, von der Formulierung des Vetorechts von Nichteinwilligungsfähigen abgewichen.<sup>183</sup> So muss das Vetorecht des Minderjährigen nur respektiert werden (vgl. Art. 32 Abs. 1 lit. c), wohingegen das Vetorecht des nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen beachtet werden muss (vgl. Art. 31 Abs. 1 lit. c). Dies führt zur Unsicherheit bezüglich der Auslegung des Rechtes und zu einer Verletzung des Gleichheitssatzes.<sup>184</sup> Es ist unverständlich, warum hier nicht die Formulierung aus der Richtlinie beibehalten wurde. Dort hieß es, dass das Veto sowohl des Minderjährigen als auch des Nichteinwilligungsfähigen berücksichtigt werden muss (vgl. Art. 4, 5 lit. c RiL 2001/20/EG). Laut Dr. Scarlett Jansen, wissenschaftliche Mitarbeiterin am Kriminologischen Seminar der Universität Bonn, würde die Formulierung des Wortes ‚befolgt‘ an dieser Stelle mehr Klarheit bringen.<sup>185</sup> Dem entgegen kann aber gesagt werden, dass die Beibehaltung des Wortlautes der Richtlinie ausgereicht hätte, da dieser impliziert, dass sich an den Willen des Betroffenen gehalten werden muss.

Personen, die in einer Anstalt untergebracht sind, dürfen auch nach den neuen Regelungen nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen (vgl. Art. 34 VO 536/2014 i.V.m. § 40a Nr. 2 AMG n.F.). Auch muss weiterhin vor Beginn jeder klinischen Prüfung, ausgenommen sind minimalinterkonventionelle klinische Prüfungen bei Vorliegen einer anderen Versicherung des Sponsors oder Prüfers, eine Probandenversicherung bestehen (vgl. Art. 76 Abs. 4 VO 536/2014 i.V.m. § 40a Nr. 3 AMG n.F.).<sup>186</sup> Demnach hat sich hier in Bezug auf den Probandenschutz keine Änderung ergeben.

---

<sup>183</sup> Vgl. Jansen 2016, S. 420

<sup>184</sup> Vgl. Ebd.

<sup>185</sup> Vgl. Ebd. S. 419

<sup>186</sup> Vgl. Nickel et al. 2017, S. 807

Die Verordnung sieht in Art. 33 erstmals auch eine Regelung für schwangere und stillende Frauen hinsichtlich der klinischen Prüfung vor. Endlich wird auch diese vulnerable Personengruppe berücksichtigt, bei der medizinischer Fortschritt von großer Bedeutung ist.<sup>187</sup> Besonders bei der Forschung an schwangeren Frauen war die Pharmaindustrie bisher vorsichtig. Daraus resultiert, dass viele Medikamente in der Schwangerschaft generell kontraindiziert sind. Es bestehen zu wenig Informationen über die Wirkungsweise von Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit.<sup>188</sup> Es ist aber wichtig, dass auch hier geforscht wird, damit auch Schwangeren bestmögliche therapeutische und diagnostische Standards zur Verfügung gestellt werden können.<sup>189</sup> Da diese Personengruppe ebenso besonderen Schutz bedarf wie Minderjährige und Nicht-einwilligungsfähige, ist es positiv zu bewerten, dass hier nun auch schwangere und stillende Frauen explizit erwähnt werden und spezielle Regelungen formuliert wurden, die für ein einheitliches Vorgehen und somit für Sicherheit sorgen.

Des Weiteren wird in Artikel 35 VO 536/2014 die klinische Prüfung in Notfällen geregelt. Auch dies war zuvor nicht in der RiL 2001/20/EG niedergeschrieben und ist in Deutschland, wie in Kapitel 4.1.2 erwähnt, bereits Bestandteil des AMG gewesen.

Gemäß Art. 35 VO 536/2014 darf eine klinische Prüfung auch ohne Einwilligung stattfinden, wenn sich dies aus der Dringlichkeit der Situation, wie einem plötzlich lebensbedrohlichen Zustand, ergibt, die Prüfung mit einem direkten Nutzen für die betroffene Person verbunden ist und vorher keine Möglichkeit besteht, dem gesetzlichen Vertreter alle Informationen zu Verfügung zu stellen und dessen Einwilligung einzuholen. Zusätzlich muss der Prüfer bescheinigen, dass ihm keine Kenntnisse darüber vorliegen, dass die betroffene Person zuvor einer klinischen Prüfung widersprochen hat (vgl. Art. 35 Abs. 1 lit. d VO 536/2014). Darüber hinaus muss die klinische Prüfung in direktem Zusammenhang mit dem

---

<sup>187</sup> Vgl. Jansen 2016, S. 419

<sup>188</sup> Vgl. Biller-Andorno/Wild 2003, S. 970

<sup>189</sup> Vgl. Ebd.

klinischen Zustand des Betroffenen stehen und sie darf auch nur mit einer minimalen Belastung für den Prüfungsteilnehmer verbunden sein (vgl. Art. 35 Abs. 1 lit. e-f VO 536/2014). In Absatz 2 wurden Vorschriften für die nachträgliche Einwilligung niedergelegt.

Dass jetzt Sonderregelungen für Notfallpatienten bestehen, sei ein großer Fortschritt. Besondere Fälle, wie Schlaganfälle oder Myokardinfarkte stünden nun für die Forschung zur Verfügung, was zu medizinischen Fortschritt führen könnte.<sup>190</sup> Dieser Auffassung von Jansen ist durchaus zuzustimmen, da es so möglich wird besonders bei Notfallerkkrankungen, wichtige Erkenntnisse zu gewinnen.

Jansen sieht jedoch die Regelungen des Art. 35 teilweise als missglückt an. So sei keine klare Vorschrift über die Voraussetzung des mutmaßlichen Willens des Notfallpatienten formuliert. Ein direkter Nutzen für den Notfallpatienten reiche nicht aus, um einen mutmaßlichen Willen zu rechtfertigen. Dieser sei nicht rein objektiv festzulegen, sondern lasse sich aus den Interessen, Wünschen und Vorstellungen der Person ermitteln.<sup>191</sup> Aus diesem Grund müsse nach Anhaltspunkten gesucht werden, die den Schluss zu lassen, dass der Betroffene der klinischen Prüfung zustimmen würde. Auch sei die Berücksichtigung, dass der Patient im Vorherein keine Einwände geäußert habe, keine ausreichende Regelung. Sie mache nicht deutlich, wie die Person sich entscheiden würde, wenn sie könnte.<sup>192</sup> Die Neuregelung von Notfallsituationen hätte genutzt werden sollen, um für die Genehmigung weitere Instanzen zu integrieren, was als Schutzmechanismus fungieren könne. Beispielsweise könne ein Richter oder ein Arzt die Prüfung im Einzelfall genehmigen. Auch gebe es die Möglichkeit, dass zwei unabhängige Ärzte darüber entscheiden, ob die Voraussetzungen des Gesetzes vorliegen.<sup>193</sup>

Zwar kann durch Jansens Vorschlag ein weiterer Schutzmechanismus integriert werden, jedoch bleibt es auch für einen Arzt oder einen Richter schwierig Anhaltspunkte für einen mutmaßlichen Willen zu finden. Jeder

---

<sup>190</sup> Vgl. Jansen 2016, S. 420

<sup>191</sup> Vgl. Ebd. S. 420f.

<sup>192</sup> Vgl. Ebd. S. 421

<sup>193</sup> Vgl. Ebd.



Mensch stellt ein Individuum dar, was eine differenzierte Auffassung nach sich zieht. Aus diesem Grund kann auch durch eine richterliche oder ärztliche Entscheidung ein mutmaßlicher Wille, wenn überhaupt, nur schwer festgestellt werden. Ein mutmaßlicher Wille eines Patienten wird immer schwierig zu ermitteln sein, da nicht erahnt werden kann, wie ein Mensch in einer bestimmten Situation entscheiden würde. Da es sich bei einer Notfallsituation aber um einen lebensbedrohlichen Zustand handelt, kann davon ausgegangen werden, dass sich ein Patient in den meisten Fällen für die klinische Prüfung entscheiden würde. Deshalb ist die, nun auch europaweite, Regelung für Notfallsituationen positiv.

Darüber hinaus ist durch die Verordnung erstmals geregelt, dass die Ergebnisse klinischer Prüfungen auch in einer für Laien verständlichen Weise zusammengefasst und veröffentlicht werden müssen (vgl. Art. 37 Abs. 4 S. 2 VO 536/214). Eine bessere Erreichbarkeit und eine höhere Transparenz klinischer Ergebnisse soll durch eine öffentliche Datenbank sichergestellt werden, welche von der Europäischen Arzneimittel-Agentur betrieben wird. Diese gesetzliche Vorgabe stellt ein weltweites Unikat dar.<sup>194</sup> In der Verordnung heißt es, dass unabhängig vom Ergebnis der klinischen Prüfung eine Zusammenfassung aller Ergebnisse durch den Sponsor an die EU-Datenbank übermittelt werden soll (vgl. Art. 37 Abs. 4 S. 1 VO 536/2014). Durch die Definition der klinischen Prüfung der Verordnung ergibt sich, dass auch Aspekte, die in Phase I klinischer Prüfungen herausgefunden werden, in einer für den Laien verständlichen Weise veröffentlicht werden müssen. Nur für nicht interventionelle Studien muss keine laienverständliche Zusammenfassung herausgegeben werden.<sup>195</sup> In den Artikeln der Verordnung findet sich jedoch keine Aussage darüber, wie die Ergebnisse für Laien formuliert sein sollen. Der Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Prüfung für Laien findet sich erst im Anhang 5 der Verordnung. Hier enthalten sind zehn Anforderungen an die Zusammenfassung, die jedoch sehr unspezifisch formuliert

---

<sup>194</sup> Vgl. Schindler 2018, S. 346f.

<sup>195</sup> Vgl. Ebd. S. 347

sind.<sup>196</sup> Beispielsweise gibt Nr. 8 des Anhangs vor, dass Anmerkungen zum Ergebnis der klinischen Prüfung gemacht werden müssen. Hier ist jedoch fraglich, ob dabei nur kurz das allgemeine Ergebnis der Prüfung dargelegt oder umfassendere Anmerkungen gemacht werden sollen. Nach Nr. 6 soll auch eine Beschreibung der Nebenwirkung und deren Häufigkeit in der Zusammenfassung enthalten sein. Auch hier stellt sich die Frage, welche Nebenwirkungen aufzuzählen sind. So ist unklar, ob es dabei nur um schwerwiegende unerwartete Nebenwirkungen oder auch um leichte Nebenwirkungen geht. Die offene Formulierung im Anhang bemerkte wohl auch die Europäische Kommission und beauftragte die britische Health Research Authority, um Empfehlungen zu einer laienverständlichen Zusammenfassung zu erarbeiten. Hierauf wurde eine Expertengruppe gebildet, die im August 2017 die Empfehlungen der Expertenkommission veröffentlichte. In dieser werden die Anforderungen der VO 536/2014 spezifiziert und Unklarheiten ausgeräumt.<sup>197</sup>

Hieran ist zu erkennen, dass die Verordnung viele offene Formulierungen enthält, wodurch erschwert wird, dass in allen Mitgliedsstaaten gleiche Voraussetzungen gelten, was jedoch ein Ziel der Verordnung ist. Es wird schwer für die Sponsoren sein, hier einen einheitlichen Standard aufzubauen.<sup>198</sup> Es ist aber durchaus positiv, dass es eine laienverständliche Zusammenfassung geben soll, da diese für mehr Transparenz im Bereich der Arzneimittelforschung und so auch für eine höhere Akzeptanz dieser in der Gesellschaft sorgt. Zu befürchten sei jedoch, dass aufgrund der höheren Anforderungen an die Veröffentlichung der Ergebnisse von klinischen Studien viele Pharmaunternehmen in der Zukunft auf die Durchführung von Prüfungen in der EU verzichten werden.<sup>199</sup> Dies mag wohl ein berechtigter Einwand sein, dem entgegenzusetzen ist aber, dass selbst Frau Fischer, Hauptgeschäftsführerin des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), in der Veröffentlichung der Ergebnisse, in einer auch für den laienverständlichen Weise, eine

---

<sup>196</sup> Vgl. Ebd.

<sup>197</sup> Vgl. Schindler 2018, S. 347f.

<sup>198</sup> Vgl. Ebd. 353

<sup>199</sup> Vgl. Greifeneder/Veh 2014, S. 329

ausgesprochene gute Idee sieht.<sup>200</sup> Es bleibt hier also abzuwarten, wie sich die Durchführung von klinischen Prüfungen in der EU entwickeln wird.

Letztendlich enthält die VO 536/2014 auch Vorgaben für Inspektionen durch die Mitgliedsstaaten. Die Inspektionsberichte müssen nun nicht mehr nur dem Sponsor und erst auf Antrag den anderen Mitgliedsstaaten zur Verfügung gestellt (vgl. Art. 15 Abs. 2 RiL 2001/20/EG), sondern über das EU-Portal in der EU-Datenbank öffentlich gemacht werden (vgl. Art. 78 Abs. 6 VO 536/2017). Durch die zusätzlich zur Verordnung erlassene Durchführungsverordnung 2017/556<sup>201</sup>, welche auf Grundlage des Artikels 63 VO 2014/536 erlassen wurde, ist es nun erlaubt, dass Inspektoren auch bei einem nur begründeten Verdacht einer nicht stattgefundenen Aufklärung an die Prüfungsteilnehmer herantreten können (Art. 10 Nr. 6 VO 2017/556).<sup>202</sup> Hierdurch wird auch noch einmal die Bedeutung der Aufklärung hervorgehoben und zusätzlich der Schutz der Probanden erhöht.

---

<sup>200</sup> Vgl. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (Hrsg.) 2014 (Internet)

<sup>201</sup> Durchführungsverordnung (EU) 2017/556 der Kommission v. 24.3.2017 über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates (VO 2017/556), ABIEU Nr. L 80, S. 7

<sup>202</sup> Vgl. Neuer/Angenendt 2018, S. 410

### 4.2.3 Neues Verfahren zur Bewertung und Genehmigung klinischer Prüfungen

Im Folgenden soll das Verfahren, wie es in der Verordnung geregelt ist, allgemein beschrieben werden und eine Darstellung des Bewertungs- und Genehmigungsprozesses in Deutschland erfolgen. Beides soll in diesem Rahmen kritisch gewürdigt werden.

Im Vergleich zum bisherigen Verfahren der Genehmigung klinischer Prüfungen ist ab Gültigkeit der EU-Verordnung nur noch ein Antrag vom Sponsor, unabhängig von der Anzahl an Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, einzureichen (vgl. Erwägungsgrund 4 VO 536/2014).

Dabei ist der Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal zu übermitteln (vgl. Art. 5 Abs. 1 S. 1 VO 536/2014). Hier muss dann die Federführung des Verfahrens von einem Mitgliedstaat übernommen werden. Dazu schlägt der Sponsor von den betroffenen Mitgliedstaaten (MSc vom englischen Member States concerned) einen Staat als berichterstattenden Mitgliedstaat (rMS vom englischen reporting Member State) vor (vgl. Art. 5 Abs. 1 S. 2 VO 536/2014).<sup>203</sup> Ist der ausgewählte Mitgliedstaat nicht bereit diese Rolle zu übernehmen, muss dies über das EU-Portal mitgeteilt werden und es wird durch eine Einigung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten ein rMS ausgewählt (vgl. Art 5 Abs. 1 S. 3 und 5 VO 536/2014). Wird die klinische Prüfung nur in einem Mitgliedsstaat durchgeführt, so übernimmt dieser die Rolle des berichterstattenden Mitgliedsstaats (vgl. Art. 5 Abs. 1 S. 4 VO 536/2014).

Innerhalb von zehn Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers wird dieses vom rMS validiert (vgl. Art. 5 Abs. 3 S. 1 VO 536/2014). Dabei berücksichtigt er die Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten, die sieben Tage Zeit haben diese zu übermitteln und teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob das Antragsdossier vollständig ist und die

---

<sup>203</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 797

beantragte klinische Prüfung in den Geltungsbereich der Verordnung fällt (vgl. Art. 5 Abs. 3 VO 536/2014). Teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dies dem Sponsor nicht innerhalb der genannten Frist mit, so gilt der Antrag als validiert (vgl. Art. 5 Abs. 4 VO 536/2014). Werden Mängel im Antragsdossier festgestellt, so wird dem Sponsor eine Frist von maximal zehn Tagen gesetzt, in welcher er diese Mängel ausbessern und Stellung dazu nehmen kann; macht der Sponsor keine Anmerkungen innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als hinfällig (vgl. Art. 5 Abs. 5 VO 536/2014). Hat der Sponsor Ergänzungen zum Antragsdossier gemacht, teilt der rMS ihm innerhalb von fünf Tagen mit, ob der Antrag nun vollständig ist, kommt es zu keiner Mitteilung innerhalb der genannten Frist, gilt die stillschweigende Zustimmung (vgl. Art. 5 Abs. 5 VO 536/2014). In Abbildung 4 ist die Validierungsphase von links nach rechts dargestellt.

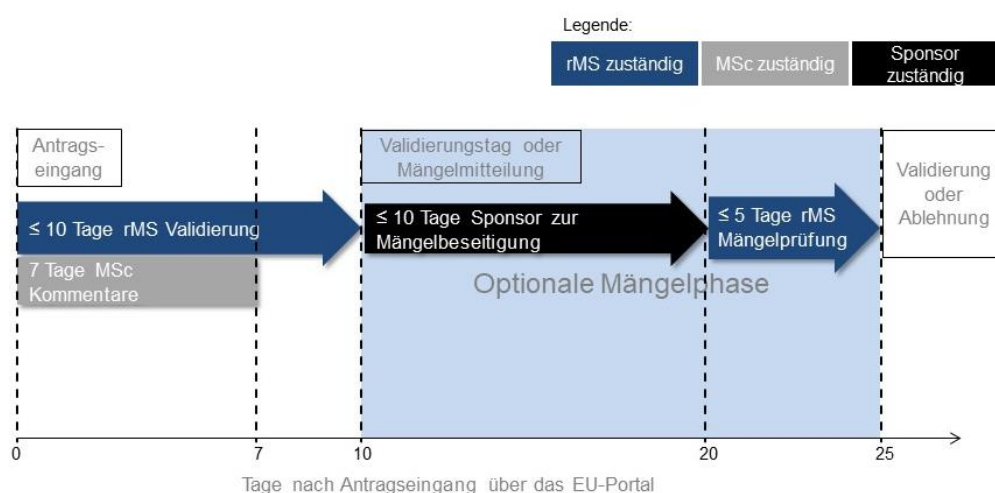


Abb. 4: Ablauf und Fristen der Validierungsphase<sup>204</sup>

Anders als bisher erfolgt der Prozess der Genehmigung in zwei Teilen. Dies gilt sowohl für mono- als auch für multinationale Studien. In Teil I des Bewertungsberichts geht es dabei um allgemeine landesunabhängige Aspekte einer klinischen Prüfung wie z.B. den therapeutischen Nutzen oder die Nachteile und Risiken der klinischen Prüfung. Teil II betrifft vor allem mitgliedstaatspezifische Aspekte, worunter u.a. die Eignung

<sup>204</sup> Eigene Darstellung in Anlehnung an Mende/Frech/Riedel 2017, S. 800

der Prüfstellen und auch datenschutzrechtliche Anforderungen zählen.<sup>205</sup>  
Die einzelnen zu bewertenden Aspekte sind in Tab. 2 aufgelistet.

Tab. 2: Inhalte des Bewertungsberichts<sup>206</sup>

<b>Teil I des Bewertungsberichts (Artikel 6 VO 536/2014)</b>	<b>Teil II des Bewertungsberichts (Artikel 7 VO 536/2014)</b>
Vorliegen Minimalinterventionelle Prüfung (wenn dies beantragt)	Einhaltung Voraussetzung für Einwilligung nach Aufklärung
Erwarteter therapeutischer Nutzen und Nutzen für öffentliche Gesundheit	Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer und Prüfer
Risiken und Nachteile für den Prüfungsteilnehmer	Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer
Erfüllung Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten	Eignung der an Prüfung beteiligten Personen und Prüfstellen
Erfüllung Etikettierungsvorschriften	Datenschutzrechtliche Anforderungen
Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation	Vorhandensein eines Schadenersatzes
	Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Der Teil I des Bewertungsberichts wird vom berichterstattenden Mitgliedstaat bewertet (vgl. Art. 6 Abs. 1 VO 536/2014). Das Verfahren der Bewertung von Teil I beträgt insgesamt 45 Tage (vgl. Art. 6 Abs. 4 VO 536/2014). Für klinische Prüfungen, an denen mehr als ein Mitgliedstaat beteiligt ist, sieht Art. 6 Abs. 5 der Verordnung drei Phasen für das Bewertungsverfahren vor (siehe Abb. 5 Darstellung unter Buchstabe A). In der ersten Phase erfolgt eine Erstbewertung durch den rMS innerhalb von 26 Tagen mit Erstellung eines Bewertungsentwurfs (vgl. Art. 6 Abs. 5 lit. a VO 536/2014). In der zweiten Phase findet eine koordinierte

<sup>205</sup> Vgl. Mende/Frech/Riedel 2017, S. 797

<sup>206</sup> Eigene Darstellung in Anlehnung an Nickel et al. 2017, S. 807

Überprüfung statt. Hier überprüfen alle betroffenen Mitgliedstaaten den Antrag gemeinsam innerhalb von zwölf Tagen nach Abschluss der Phase der Erstbewertung (vgl. Art. 6 Abs. 5 lit. b VO 536/2014). In der letzten Phase konsolidiert der berichterstattende Staat die Anmerkungen der anderen Staaten und erstellt den endgültigen Teil I des Bewertungsberichts in einer Frist von sieben Tagen (vgl. Art. 6 Abs. 5 lit. c VO 536/2014). Beim Vorhandensein bestimmter Bedingungen, z.B. bei Verwendung von Prüfpräparaten neuartiger Therapien, sieht Art. 6 Abs. 7 VO 536/2014 eine Fristverlängerung um weitere 50 Tage vor. Gemäß Art. 6 Abs. 8 S. 2 VO 536/2014 darf die Frist ebenso um maximal 31 Tage verlängert werden, wenn zusätzliche Informationen vom Sponsor eingeholt werden müssen (siehe Abb. 5 Darstellung unter Buchstabe B). Diese Informationen dürfen dabei nur vom rMS eingeholt werden (vgl. Art. 6 Abs. 8 S. 1 VO 536/2014). Dem Sponsor wird hier eine Frist von höchstens zwölf Tagen zum Nachliefern der angefragten Informationen gesetzt, liefert er nicht innerhalb der genannten Frist, gilt der Antrag als hinfällig (vgl. Art. 6 Abs. 8 S. 3, 5 VO 536/2014). Die Bewertung der zusätzlichen Informationen muss innerhalb von 19 Tagen erfolgen, zwölf Tage davon entfallen auf die gemeinsame Konsolidierung durch die betroffenen Mitgliedstaaten (vgl. Art. 6 Abs. 8 S. 4 VO 536/2014).

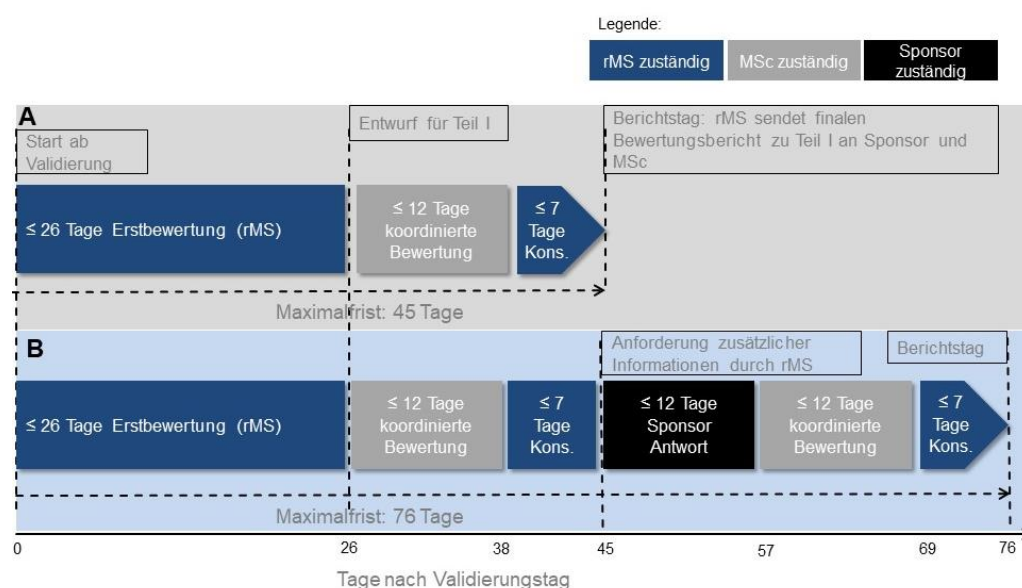


Abb. 5: Ablauf und Fristen der Bewertungsphase für Teil I<sup>207</sup>

<sup>207</sup> Eigene Darstellung in Anlehnung an Mende/Frech/Riedel 2017, S. 801

Der nach abschließender Bewertung vom rMS erstellte Bewertungsbericht enthält eine der folgenden Schlussfolgerung zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten: Die klinische Prüfung ist vertretbar, sie ist unter besonderen Auflagen vertretbar oder die Durchführung der klinischen Prüfung ist nicht vertretbar (vgl. Art. 6 Abs. 3 VO 536/2014).

Der zweite Teil des Bewertungsberichts wird von jedem betroffenen Mitgliedstaat selbst bewertet (vgl. Art. 7 Abs. 1 VO 536/2014). Das Verfahren ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

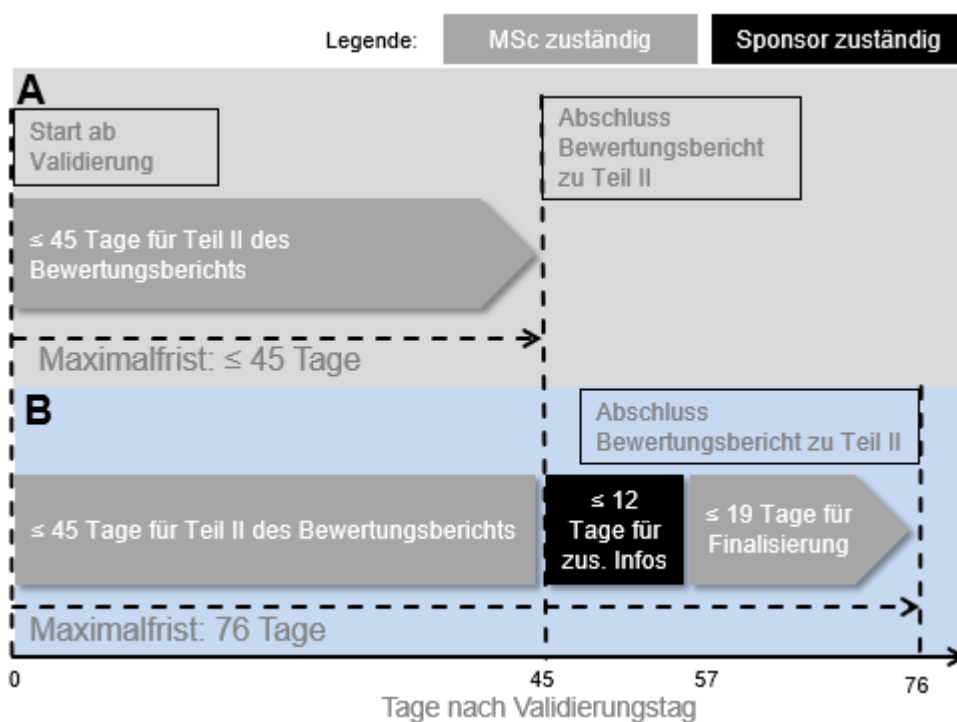


Abb. 6: Ablauf und Fristen der Bewertungsphase für Teil II<sup>208</sup>

Die Zeit für die Bewertung beträgt hier ebenfalls insgesamt 45 Tage und die Entscheidung wird über das EU-Portal übermittelt (vgl. Art. 7 Abs. 2 VO 536/2014). Jeder betroffene Mitgliedstaat kann zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern, die dieser, innerhalb einer Frist von zwölf Tagen, liefern muss, tut er dies nicht, gilt der Antrag als hinfällig (vgl. Art.

<sup>208</sup> Mende/Frech/Riedel 2017, S. 801



7 Abs. 2 S. 2 und Abs. 3 S. 2, 3 VO 536/2014). Die Bewertung muss nach dem Erhalt der zusätzlichen Informationen innerhalb von 19 Tagen fertiggestellt werden (vgl. Art. 7 Abs. 3 S. 3 VO 536/2014). In Abbildung 6 unter Buchstabe A verläuft das Verfahren ohne, dass zusätzliche Informationen vom Sponsor angefordert werden und in der Darstellung B verlängert sich die Frist dadurch, dass ein oder mehrere Mitgliedsstaaten zusätzliche Informationen beim Sponsor beantragen.

Die Entscheidung, ob ein betroffener Mitgliedsstaat die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder versagt, teilt er in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag oder ab dem letzten Tag der Bewertung dem Sponsor über das EU-Portal mit (vgl. Art. 8 Abs. 1 VO 536/2014). Versagt wird eine klinische Prüfung, wenn sie in Bezug auf Teil I abgelehnt wurde, oder wenn ein berichterstattender Mitgliedstaat in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss kommt, dass die in Teil II genannten Aspekte nicht eingehalten werden (vgl. Art. 8 Abs. 4 VO 536/2014). In Bezug auf Teil I gilt, wenn der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss kommt, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, besteht diese Schlussfolgerung als Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten (vgl. Art. 8 Abs. 2 S. 1 VO 536/2014). Ein betroffener Mitgliedstaat darf dieser Schlussfolgerung nur unter den in Art. 8 Abs. 2 lit. a-c VO 536/2014 genannten Voraussetzungen widersprechen.

Gelangt der rMS in Bezug auf Teil I zu dem Schluss, dass die klinische Prüfung nicht vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung für alle betroffenen Staaten und die Durchführung der klinischen Prüfung wird versagt (vgl. Art. 8 Abs. 5 VO 536/2014). Daraus ergibt sich, dass wenn die klinische Prüfung hinsichtlich Teil I vertretbar ist, die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts enthält (vgl. Art. 8 Abs. 3 VO 536/2014).

Ab Gültigkeit der Verordnung wird das neue Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung auch für Deutschland gelten. Aus diesem Grund wurde es in das AMG übernommen.

Mit einer klinischen Prüfung darf dann nur noch begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde diese gemäß Art. 8 VO 53/2014 genehmigt hat (vgl. § 40 Abs. 1 AMG n.F.). Die Phase der Validierung übernimmt ebenfalls die zuständige Bundesoberbehörde (vgl. § 40 Abs. 3 S. 1 AMG n.F.).

Nach der EU-Verordnung ist es den Mitgliedsstaaten selbst überlassen inwieweit sie Ethikkommissionen bei der Bewertung von klinischen Prüfungen mit einbeziehen (vgl. Art. 4 VO 536/2014). Deutschland hat dies für das AMG so übernommen, dass ein Votum der Ethikkommission eindeutig zustimmend oder ablehnend mit einer dazugehörigen Begründung sein muss (vgl. § 41 Abs. 1 AMG n.F.). Der Ethikkommission ist es weiterhin freigestellt eigene wissenschaftliche Erkenntnisse zu verwerten als auch Sachverständige hinzuzuziehen (vgl. § 41 Abs. 2 AMG n.F.).

Für die Validierung und Bewertung der Aspekte des ersten Teils des Bewertungsberichts ist die zuständige Bundesoberbehörde verantwortlich (vgl. § 40 Abs. 3 S. 1 und Abs. 4 S. 1 AMG n.F.). Die zuständige Ethikkommission nimmt hier zu dem Vorliegen einer minimalinterventionellen Prüfung, zum erwarteten therapeutischen Nutzen, zu erwarteten Risiken und Nachteilen für Prüfungsteilnehmer und zur Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation Stellung (siehe Tab. 2) (vgl. § 40 Abs. 3 S. 2 und Abs. 4 S. 2 AMG n.F.). Die Stellungnahme der Ethikkommission zu den genannten Aspekten des Teil I ist von der zuständigen Bundesoberbehörde maßgeblich zu berücksichtigen (vgl. § 41 Abs. 3 S. 1 AMG n.F.). Weicht die Bundesoberbehörde von dem Votum der Ethikkommission ab, so ist dies dieser schriftlich zu begründen (vgl. § 41 Abs. 3 S. 2 AMG n.F.). Im neuen Verfahren wird die zuvor strikte Trennung zwischen der zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission und dem behördlichen Genehmigungsverfahren aufgehoben. Auch das Verfahren der beteiligten Ethikkommissionen, die neben der federführenden

Ethikkommission bei der Beurteilung multizentrischer Prüfungen einzubeziehen waren, wird nicht beibehalten.<sup>209</sup>

Die Validierung und Bewertung des zweiten Teils übernimmt nach § 40 Abs. 5 AMG n.F. die zuständige Ethikkommission. Hier ist die Bundesoberbehörde an die Bewertung der Ethikkommission gebunden (vgl. § 40 Abs. 3 S. 3 AMG n.F.). Die zuständige Ethikkommission wird zukünftig nicht mehr wie bisher durch den Sitz des Prüfers bzw. des Leiters der klinischen Prüfung bestimmt, da die Verordnung keinen Prüfer mehr besonders hervorhebt, sondern durch den in § 41b AMG geregelten Geschäftsverteilungsplan. Die Ethikkommission wird ortsunabhängig durch diesen deutschlandweiten Plan ausgewählt.<sup>210</sup> Der Geschäftsverteilungsplan legt die Reihenfolge fest, in der die registrierten Ethikkommissionen für die Bearbeitung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei Menschen zuständig sind (§ 4 Abs. 1 S. 1 KPBV<sup>211</sup>). Bei der Festlegung der Reihenfolge werden die Gesamtzahl der registrierten Ethikkommissionen sowie ihre jährliche Kapazität berücksichtigt (vgl. § 4 Abs. 1 S. 2 KPBV). Der Geschäftsverteilungsplan ist von den Ethikkommissionen bzw. von einer durch sie benannten Stelle an das BfArM zu übersenden, das diesen über ein Internetportal veröffentlicht (vgl. § 4 Abs. 1 S. 5-6 KPBV).

Die Entscheidung über die klinische Prüfung wird von der zuständigen Bundesoberbehörde über das EU-Portal an den Sponsor übermittelt, weicht sie dabei von der Stellungnahme der Ethikkommission zu den Aspekten des Teil I ab, so nennt sie die zuständige Ethikkommission, gibt die Stellungnahme dieser wieder und begründet ihr Abweichen (vgl. § 40 Abs. 8 AMG n.F.).

<sup>209</sup> Vgl. Nickel et. al 2017, S. 806

<sup>210</sup> Vgl. Paus 2018, § 41b Rdnr. 2

<sup>211</sup> Verordnung über das Verfahren der Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Klinische Prüfung – Bewertungsverfahren – Verordnung – KPBV) v. 12.7.2017, BGBl. I, S. 2333

Europaweit sorgt die neue Verordnung für eine Harmonisierung der derzeit national unterschiedlich ausgestalteten Genehmigungsverfahren.

Jan Geissler, 1. Vorsitzender der Patientenorganisation LeukaNET e.V., vertritt die Ansicht, dass die EU-Verordnung im Hinblick auf harmonisierte und verbesserte Rahmenbedingungen für eine sichere und europäische Forschung von Patientenseite zu begrüßen ist. Durch den Wechsel von einer Richtlinie hin zu einer Verordnung würde ein Angleichen der gegensätzlichen Regelungen in den einzelnen Mitgliedstaaten stattfinden.<sup>212</sup>

Auch das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) ist der Meinung, dass sich durch das gemeinsame Bewertungsverfahren mit der Zeit ein Angleichen der Standards der nationalen Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden in Bezug auf die Bewertungsvoraussetzungen ergibt.<sup>213</sup>

Es kann durchaus davon ausgegangen werden, dass ein gemeinsames Verfahren für gleiche Anforderungen an eine klinische Prüfung sorgt. Daher ist ein gemeinsamer europaweiter Standard für Patienten positiv zu bewerten. Dieser bedeutet, dass, unabhängig vom Durchführungsort der klinischen Prüfung, innerhalb der EU ein gleiches Maß an Patientenschutz sichergestellt ist.

Jedoch findet die Einbeziehung der Ethikkommissionen im Genehmigungsverfahren, wie bereits erwähnt, nach nationalem Recht statt. Diese Tatsache ist durchaus kritisch zu sehen, da dadurch wieder die Möglichkeit eigener nationaler Regelungen besteht. Die Mitgliedstaaten können unterschiedliche Regelungen zur Teilnahme von Ethikkommissionen am Verfahren erlassen. Hierdurch ergibt sich dieselbe Problematik wie bei der RiL 2001/20/EG. So wäre es besser gewesen, wenn es eine verbindliche EU-Regelung zur Einbeziehung von Ethikkommissionen gegeben hätte.<sup>214</sup> So sieht z.B. Frankreich im Gegensatz zu den anderen Mitgliedsstaaten keine Einbeziehung von Ethikkommissionen in Bezug auf

---

<sup>212</sup> Vgl. Geissler 2016, S. 35

<sup>213</sup> Vgl. Grählert et al. 2016, S. 46

<sup>214</sup> Vgl. Lippert 2017, S. 794f.

Teil I des Bewertungsberichts vor.<sup>215</sup> Da in Teil I des Bewertungsberichts u.a. der Prüfplan und die Risiko-Nutzen-Abwägung beurteilt werden, ist dies sehr bedenklich.<sup>216</sup> Es werden zwar selten Anträge abgelehnt, aber häufig hat die Prüfung durch die Ethikkommission wichtige Modifikationen zur Folge wie z.B. hinsichtlich der Patientenversicherung oder sogar gravierende Änderungen im Prüfplan, um die Sicherheit der Probanden zu gewährleisten.<sup>217</sup> Laut Professor Dr. med. Joerg Hasford war es bisher in Deutschland so, dass ca. 2 % der Anträge abgelehnt, ca. 3 % sofort genehmigt, aber in ca. 95 % der Fälle ein Austausch mit dem Sponsor stattfand, wodurch sich Anpassungen der Prüfunterlagen ergaben.<sup>218</sup> Dadurch wird deutlich, wie wichtig die Einbeziehung von Ethikkommissionen im Genehmigungsverfahren ist.

Positiv zu bewerten ist deshalb, dass die Verordnung im finalen Text die Einbeziehung von Ethikkommissionen überhaupt wieder vorsieht, da der erste Entwurf des Gesetzes diese gar nicht mehr erwähnte.<sup>219</sup> Kritik an dieser Stelle ist jedoch, dass die Einbindung der Ethikkommissionen in das Verfahren nicht optimal gelungen sei.<sup>220</sup> Negativ zu sehen sei hierbei, dass die Verordnung auch für die Zustimmung durch die Ethikkommission das Prinzip der stillschweigenden Genehmigung erlaubt. Dies bedeutet, dass keine Äußerung in der vorgeschriebenen Zeit mit einer Zustimmung einhergeht. Durch die sehr kurzen Fristen bestehe die Gefahr, dass eine Genehmigung oftmals nur erteilt würde, weil es zu einer fehlenden bzw. verspäteten Rückmeldung kommen könnte. Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Europäische Kommission die notwendige Einbindung von Ethikkommissionen in Form von längeren Fristen berücksichtigt hätte.<sup>221</sup> Auch Prof. Dr. Kurt Racké sieht bei der

---

<sup>215</sup> Vgl. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Hrsg.) 2018, S. 5 (Internet)

<sup>216</sup> Vgl. Interview mit Prof. Dr. med. Joerg Hasford

<sup>217</sup> So Prof. Dr. Kurt Racké, Vorsitzender der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein und stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen im Interview gegenüber Klein, Frederike vgl. dazu Klein 2015, S. 60

<sup>218</sup> Vgl. Interview mit Prof. Dr. med. Joerg Hasford

<sup>219</sup> Vgl. Krätzschar/Forster 2017, S. 258

<sup>220</sup> Kritisch dazu vgl. Greifeneder/Veh 2014, S. 327

<sup>221</sup> Vgl. Greifeneder/Veh 2014, S. 327

stillschweigenden Genehmigung Probleme. Wenn nicht reagiert wird, könne der Sponsor davon ausgehen, dass alles in Ordnung ist. Dies stelle eine große Herausforderung und auch haftungsrechtlich ein Problem dar.<sup>222</sup>

Die zuvor genannten Probleme einer stillschweigenden Genehmigung sind zwar möglich, es mag jedoch bezweifelt werden, dass eine klinische Prüfung genehmigt wird, die eine Gefahr für Patienten darstellt. So bedeutet es zwar einen erhöhten Koordinationsaufwand für die Ethikkommissionen als auch für die Zulassungsbehörden, aber das z.B. derzeit in Deutschland laufende Pilotprojekt zeigt, dass die Behörden, im Gegensatz zum Sponsor, keine Probleme hatten die engen Fristen einzuhalten.<sup>223</sup>

Folglich ist zu erkennen, dass im neuen Verfahren vor allem die Fristen verkürzt wurden. Dies bringt einen deutlichen Zeitvorteil im Gegensatz zum derzeitigen Verfahren nach GCP-V und AMG.<sup>224</sup> Jedoch sollte darüber nachgedacht werden, welche Folgen die verkürzten Fristen für die einzelnen Beteiligten des Verfahrens haben. Die engen Zeitspannen bedeuten einen erhöhten Koordinationsaufwand für die beteiligten Behörden. Für Ethikkommissionen bedeute dies, nach Einschätzung von Prof. Dr. Kurt Racké, dass sie sich häufiger treffen müssten als bisher. Zusätzlich seien zu den Besprechungsterminen auch IT-Systeme notwendig, um einen schnellen Austausch zwischen den Kommissionsmitgliedern zu ermöglichen. Dies sei jedoch kritisch zu sehen, da eine Abstimmung über das Internet weniger in die Tiefe ginge als eine persönliche Diskussion.<sup>225</sup> Da Ethikkommissionen die Aufgabe haben, die klinische Prüfung im Rahmen des Probandenschutzes zu bewerten, ist es bedenklich, wenn der

---

<sup>222</sup> So Prof. Dr. Kurt Racké, Vorsitzender der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein und stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen im Interview gegenüber Klein, Frederike vgl. dazu Klein 2015, S. 60

<sup>223</sup> Vgl. Sudhop/Grass/Wessler 2017, S. 824

<sup>224</sup> Vgl. Peters 2017, S. 1390

<sup>225</sup> So Prof. Dr. Kurt Racké, Vorsitzender der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein und stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen im Interview gegenüber Klein, Frederike vgl. dazu Klein 2015, S. 60

Austausch der Mitglieder über das Internet stattfinden muss. Bei einem virtuellen Austausch fehlt die persönliche, zwischenmenschliche Kommunikation. Darüber hinaus kann es zu einem Informationsverlust kommen, da die Gesprächsteilnehmer nicht in einem Raum zusammensitzen und somit fokussiert auf ein gemeinsames Thema sind, wodurch sie auch von anderen Einflüssen abgelenkt sein können. Die engen Fristen können so zwar von Ethikkommissionen eingehalten werden, es muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Abstimmung der Mitglieder untereinander dieselbe Tiefe behält wie zuvor.

Von besonderer Bedeutung für Patienten ist auch die von Pharmaunternehmen unabhängige, akademische Forschung. Sie hat zwar keinen direkten Einfluss auf den Probandenschutz im Sinne von zusätzlichen Schutzmaßnahmen, jedoch ist sie vorteilhaft für den Patienten, da hier nicht der Gewinnmaximierungsgedanke eines Unternehmens im Vordergrund steht. Als ein ethisches Dilemma müssten auch hier die engen Fristen in Bezug auf die Mängelbeseitigung durch den Sponsor gesehen werden. Vor allem für eine von Pharmaunternehmen unabhängige, akademische Arzneimittelforschung sei eine Einhaltung der eng gesetzten Fristen für z.B. Kliniken aufgrund der generellen klinischen Arbeitsbelastung kaum möglich.<sup>226</sup> Bei Fristablauf oder Fristversäumnis bedeute dies eine Rücknahme des Antrags. Es sei zwar möglich wieder einen neuen Antrag zu stellen, dies wäre aber mit erneutem Aufwand und erneuten Kosten verbunden.<sup>227</sup> Es stelle sich also die Frage, ob im Rahmen der Verordnung weiterhin eine unabhängige, universitäre klinische Arzneimittelprüfung möglich ist. Eine Durchführung von klinischen Studien nur von Pharmaunternehmen und jenseits der Universitäten könne nicht im Sinne des Gesetzgebers sein.<sup>228</sup>

Das KKS-Netzwerk vertritt die Ansicht, dass durch die Harmonisierung der Bewertung von klinischen Prüfungen und die vorgegebenen Fristen eine bessere Planbarkeit einer europaweiten klinischen Prüfung möglich

---

<sup>226</sup> Kritisch dazu vgl. Richter 2015, S. 90

<sup>227</sup> Vgl. Ebd.

<sup>228</sup> Vgl. Richter 2015, S. 91

ist. Es müssten keine unterschiedlichen nationalen Anforderungen mehr beachtet werden. Außerdem würde der Aufwand im Genehmigungsverfahren enorm zurückgehen, da nur eine einmalige Einreichung der Unterlagen notwendig ist. Dies bedeute gerade für den Bereich der akademischen Forschung eine deutliche Erleichterung.<sup>229</sup> Schwierig hingegen betrachtet jedoch auch das Netzwerk die engen Fristen des Genehmigungsprozesses, mit den oben genannten Folgen der Neueinreichung eines Antrags, was insbesondere für die öffentliche, akademische Forschung ein Problem sein könnte. Hier müsse ein Lernprozess etabliert werden, um interne Prozesse zu optimieren, wodurch aber auch diese Herausforderung von akademischen Sponsoren gut bewerkstelligt werden könne.<sup>230</sup>

An dieser Stelle kann die Meinung vom KKS-Netzwerk vertreten werden, da die Erleichterungen für den Sponsor, wie die bessere Planbarkeit einer Studie, dafür sorgt, dass weniger finanzielle Mittel aufgebracht werden müssen, die der öffentlichen Forschung im geringeren Maße als den Pharmaunternehmen zur Verfügung stehen. Die engen Fristen können durch das Lernen aus Fehlern gemeistert werden. Im weiter gefassten Sinne kann hier von einer Verbesserung für den Schutz des Probanden gesprochen werden, da die öffentliche, akademische Forschung gefördert wird.

Nach Art. 9 der Verordnung heißt es, dass mindestens ein Laie an der Bewertung teilhaben muss. Dies sei gutzuheißen, da so festgelegt werden würde, dass in jeder Ethikkommission (zumindest in den Mitgliedstaaten, in denen Ethikkommissionen weiterhin am Verfahren beteiligt werden) mindestens ein Laie aufgenommen werden muss.<sup>231</sup>

Im Gesetzgebungsverfahren zur RiL 2001/20/EG seien Patienten kaum beteiligt worden. Anders stelle sich dies jedoch bei der neuen EU-

---

<sup>229</sup> Vgl. Grählert et al. 2016, S. 46

<sup>230</sup> Vgl. Ebd. S. 48

<sup>231</sup> So Prof. Dr. Kurt Racké, Vorsitzender der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein und stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen im Interview gegenüber Klein, Frederike vgl. dazu Klein 2015, S. 60



Verordnung dar. So beteiligten sich paneuropäische Patientenverbände (z.B. das Europäische Patientenforum) aktiv in der Entwurfsphase.<sup>232</sup> Die VO 536/2014 setze viele Punkte um, für die sich Patientenverbände eingesetzt haben. Dazu gehören z.B. die zentrale Einreichung der Bewerbungsunterlagen in englischer Sprache, die Erhöhung der öffentlichen Transparenz und die bessere Verfügbarkeit von Informationen zu den Ergebnissen klinischer Studien auch in einer für den Laien verständlichen Form.<sup>233</sup> Nach Geisslers Einschätzung lege die neue EU-Verordnung Grundsteine für einen Wandel von einer Forschung am Patienten hin zu einer Forschung mit dem Patienten. Jedoch hätte sie hier in der aktiven Beteiligung von Patienten und bei der Berücksichtigung von Patientenbedürfnissen noch weiter gehen können.<sup>234</sup>

Negativ betrachtet wird von Patientenorganisationen demnach, dass eine Beteiligung von Patienten im Genehmigungsverfahren, zusätzlich zu Laien, keinen Einzug in das Gesetz gefunden hat. So hätten Patienten, die selber an einer schwerwiegenden Erkrankung leiden, eine andere Ansicht zu einem vertretbaren Risiko-Nutzen-Verhältnis als ein gesunder Laie. Der Art. 2 der Verordnung fordert zwar die Einbeziehung von Laien, es bleibe jedoch abzuwarten wie dies unter den engen Fristen durchgeführt wird.<sup>235</sup>

Die Einbeziehung von Laien in das Genehmigungsverfahren ist zu begrüßen, da ein Laie, wie in Kapitel 3.4 bereits dargestellt, andere Ansichten als Fachpersonen vertritt und auch am besten im Sinne von Patienten, die in der Regel auch keine medizinischen oder ethischen Kenntnisse haben, urteilen kann.

In Bezug auf die deutsche Gesetzgebung zur EU-Verordnung wird vor allem die im AMG neu geregelte Einbeziehung von Ethikkommissionen in das Genehmigungsverfahren kritisiert.

---

<sup>232</sup> Vgl. Geissler 2016, S. 32

<sup>233</sup> Vgl. Ebd.

<sup>234</sup> Vgl. Ebd. S. 35

<sup>235</sup> Vgl. Ebd. S. 33

Da nur noch eine einzige Stellungnahme pro Mitgliedsstaat vorgesehen ist und diese von der Bundesoberbehörde verabschiedet wird, sieht Professor Dr. med Joerg Hasford die Stellung der Ethikkommissionen geschwächt, da sie zum Zuarbeiter der Bundesoberbehörde werden würden. Zusätzlich gibt es nur noch eine Gebührenrechnung pro Mitgliedsstaat, was dazu führt, dass die Ethikkommission ihre Gebühren an das BfArM weiterreichen muss und erst am Ende des Verfahrens ihre Kosten erstattet bekommt.<sup>236</sup> Die Ethikkommissionen werden somit zu Kostgängern bei der Bundesoberbehörde, da diese den Sponsoren gegenüber die Gebühren auferlegt.<sup>237</sup>

Zudem vertritt Hasford die Meinung, dass der Patientenschutz ganz wesentlich von der Stärke der Ethikkommissionen abhängt. Da diese Stärke durch den Harmonisierungsrückschritt von Ethikkommissionen geschwächt würde, gehe dies auch in Bezug auf das Verfahren mit einer Schwächung des Patientenschutzes einher. Er ist durchaus der Ansicht, dass eine europäische Harmonisierung vorangetrieben werden müsse, jedoch dürfe hierbei das Wohl der Patienten nicht außer Acht gelassen werden.<sup>238</sup> Eine Schwächung der Ethikkommission sehen Kritiker auch dadurch, dass das Votum der Ethikkommission in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts nur maßgeblich von der Bundesoberbehörde berücksichtigt werden muss, wodurch die Möglichkeit eröffnet würde, dass die Bundesoberbehörde dieses überstimmen kann.<sup>239</sup> Diese Ansicht vertritt auch die Bundesärztekammer und kritisiert die gesetzliche Regelung. Es solle augenscheinlich die Möglichkeit eröffnet werden, dass die Bundesoberbehörde das Votum der Ethikkommission missachten könne.<sup>240</sup> Auch der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen in Deutschland steht der Formulierung ablehnend gegenüber. Sie widerspreche der Deklaration von Helsinki und könne sich deshalb auch als Standortnachteil erweisen. Des Weiteren gebe es keine Gründe für die Änderung der

---

<sup>236</sup> Vgl. Interview mit Prof. Dr. med. Joerg Hasford

<sup>237</sup> Vgl. Lippert 2017, S. 798

<sup>238</sup> Vgl. Interview mit Prof. Dr. med. Joerg Hasford

<sup>239</sup> Vgl. Ruppert 2016, S. 27

<sup>240</sup> Vgl. Korzilius/Richter-Kuhlmann 2016, S. 966

derzeitigen Rechtslage, da die Verordnung es den Mitgliedstaaten frei lässt, inwiefern sie Ethikkommissionen einbinden.<sup>241</sup>

Das Gesundheitsministerium weist diese Bedenken zurück und macht deutlich, dass sich die Bundesoberbehörde nur in besonderen Ausnahmefällen über die Stellungnahme der Ethikkommission hinwegsetzen dürfe und dies zu begründen habe.<sup>242</sup> Mit maßgeblich zu berücksichtigen sei überdies gemeint, dass die Stellungnahme ausschlaggebend für die Entscheidung der Behörde ist.<sup>243</sup>

Hier muss angemerkt werden, dass der Bewertungsbericht Teil I die Risiko-Nutzen-Bewertung beinhaltet. Diese wird im derzeitigen Verfahren von der Ethikkommission durchgeführt und fällt auch im Sinne der Aufgabendefinition von Ethikkommissionen in deren Verantwortungsbereich. Die Bundesoberbehörde kann jedoch hier, wie beschrieben, von der Stellungnahme der Ethikkommission abweichen. Allein das Vorliegen dieser Möglichkeit schwächt die Stellung der Kommission und somit auch den Probandenschutz. Aus diesem Grund kann sich der Kritik an der deutschen Gesetzgebung angeschlossen werden. In Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts hätte die Bundesoberbehörde, ebenso wie bei Teil II, an die Stellungnahme der Ethikkommission gebunden sein sollen.

---

<sup>241</sup> Vgl. Korzilius/Richter-Kuhlmann 2016, S. 966f.

<sup>242</sup> Vgl. Ruppert 2016, S. 27

<sup>243</sup> Vgl. Korzilius/Richter-Kuhlmann 2016, S. 967

### 4.3 Endergebnis der Änderungen

Der vorangegangene Vergleich und die dazugehörige kritische Auseinandersetzung mit den Regelungen der neuen Verordnung zeigt, dass sich einige Änderungen im Gegensatz zum derzeitigen Verfahren ergeben.

Bezogen auf den Probandenschutz sind dies vor allem, die gruppennützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen und die laienverständliche Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung. Geregelt wird in der Verordnung nun aber auch erstmals die klinische Prüfung in Notfällen und an schwangeren und stillenden Frauen. Zudem findet eine Stärkung des Schutzes von einwilligungsfähigen Erwachsenen statt und die besondere Bedeutung der Einwilligung nach Aufklärung wird durch Vorgaben für diese hervorgehoben.

Im europaweiten Kontext kann die Verordnung im Sinne des Probandenschutzes durchaus positiv betrachtet werden. Dass die gesetzlichen Vorschriften nun als Verordnung und nicht mehr nur als Richtlinie festgelegt werden, führt dazu, dass sie unmittelbar Gültigkeit in allen Mitgliedstaaten entfaltet, was eine Harmonisierung der Standards und einen gleich hohen Schutz für die Probanden bedeutet. Es wurden nun auch Regelungen für Personengruppen geschaffen, die derzeit durch die RiL 2001/20/EG noch nicht berücksichtigt wurden. Im Hinblick auf Deutschland muss jedoch angemerkt werden, dass hier schon ein hohes Schutzniveau für Probanden herrscht und u.a. auch die klinische Prüfung bei Notfallpatienten in Deutschland bereits geregelt war. Auch Prof. Dr. med. Joerg Hasford sieht durch die EU-Verordnung eine Verbesserung des Probandenschutzes in vielen anderen Mitgliedstaaten. In Deutschland ist, auch seiner Meinung nach, der Schutz bereits aufgrund der geschichtlichen Entwicklung besonders hoch gewesen, wodurch sich hier keine wirkliche Verbesserung des Probandenschutzes ergebe.<sup>244</sup> Trotzdem führen auch in Deutschland die Regelungen zu einer teilweisen Erhöhung des Probandenschutzes, da sie zu Neuerungen wie der laienverständlichen Veröffentlichung der Prüfungsergebnisse und auch zur

---

<sup>244</sup> Vgl. Interview mit Prof. Dr. med. Joerg Hasford

Stärkung der einwilligungsfähigen Erwachsenen führen. Nachteilig kann an der laienverständlichen Zusammenfassung der Prüfungsergebnisse lediglich gesehen werden, dass es keine explizite Definition für diese gibt und sich hier zunächst ein Standard etablieren muss.

Der Erhöhung des Patientenschutzes steht aber die nun auch erlaubte gruppennützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen entgegen, die wie beschrieben, kritisch zu sehen ist.

Es ist demnach abschließend zu sagen, dass die Verordnung für einen Teil der Probanden eine Erhöhung des Schutzes bedeutet, wohingegen sie für Nichteinwilligungsfähige aus den in Kapitel 4.2.2 genannten Gründen ein Absinken des Schutzstandards darstellt.

In Bezug auf das Genehmigungsverfahren beinhalten die Änderungen in erster Linie eine Verkürzung der Fristen, eine einheitliche Bewertung durch alle beteiligten Mitgliedsstaaten unterteilt in Teil I und Teil II und eine national geregelte Einbeziehung von Ethikkommissionen.

Auch hier kann festgehalten werden, dass sich durch ein einheitliches Bewertungsverfahren aller Mitgliedstaaten eine Harmonisierung der Standards ergibt, was ebenfalls zu einem erhöhten Probandenschutz führt. Auch die von Pharmaunternehmen unabhängige Forschung kann von der Anpassung des Genehmigungsverfahrens, wie beschrieben, profitieren.

Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass durch die kürzeren Fristen an sich für Patienten kein Vorteil abgeleitet werden kann.<sup>245</sup>

Auch schreibt die EU-Kommission in der Einleitung des Entwurfs der Verordnung von 2012, dass die neue Verordnung notwendig sei, weil die derzeit bestehende Richtlinie negative Auswirkungen auf die Durchführbarkeit und die Kosten klinischer Studien gehabt habe und aus diesem Grund die Anzahl klinischer Prüfungen in der EU zurückgegangen sei. Diese Aussage macht sehr deutlich, dass es bei der neuen Verordnung überwiegend darum geht, den Anforderungen der Pharmaindustrie gerecht zu werden und schnelle Verfahren bei der Genehmigung von

---

<sup>245</sup> So auch Lanzerath 2016, S. 7

klinischen Prüfungen zu gewährleisten.<sup>246</sup> Dies wird auch dadurch unterstützt, dass der Schwerpunkt der neuen Verordnung vor allem auf der Änderung des Genehmigungsverfahrens durch kürzere Fristen und einer einheitlichen Bewertung liegt.

Es geht weniger um die Verbesserung des Probandenschutzes als vielmehr darum, dass die europäische Forschung im internationalen Wettbewerb weiterhin mithalten kann.<sup>247</sup>

Fairerweise muss gesagt werden, dass ein rasches Genehmigungsverfahren aber auch von Vorteil ist, da die europäische Forschung mit Arzneimitteln in einem harten internationalen Wettbewerb steht und auch die Gesellschaft von neuen Arzneimitteln profitiert. Hierbei darf jedoch der Schutz der Probanden nicht außer Acht gelassen werden, für den die Funktion der Ethikkommissionen essentiell ist.<sup>248</sup>

Dass es vornehmlich nicht um den Probandenschutz geht, zeigt auch, dass Ethikkommissionen im ersten Entwurf der Verordnung nicht erwähnt und erst später wieder in das Gesetz aufgenommen wurden.

Im deutschen Kontext ist vor allem die veränderte Einbeziehung von Ethikkommissionen und auch die Entscheidungshoheit des BfArMs über die Registrierung von Ethikkommissionen, aus den in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Gründen, negativ zu betrachten. Ihre Stellung wird, durch die im neuen Verfahren im Vordergrund stehende Bundesoberbehörde, geschwächt, da diese für die Stellungnahme von Deutschland für eine klinische Prüfung zuständig ist und in begründeten Fällen sogar von dem Votum der Ethikkommission zu Teil I des Bewertungsberichts abweichen kann. Ethikkommissionen bewerten die klinische Prüfung im Sinne des Patienten und stehen, wie auch die geschichtliche Entwicklung gezeigt hat, repräsentativ für den Probandenschutz. Die Schwächung der Ethikkommissionen geht somit mit einer Schwächung des Probandenschutzes einher.

---

<sup>246</sup> Vgl. Lanzerath 2016, S. 7

<sup>247</sup> Vgl. Hasford 2016, S. 17

<sup>248</sup> Vgl. Lanzerath 2016, S. 7

## 5 Fazit

Hauptziel dieser Arbeit war die Klärung der Fragestellung, ob die Regelungen der neuen EU-Verordnung 536/2014 mehr Schutz für die Probanden bedeuten. Bevor sich dazu in Kapitel 4 kritisch auseinandergesetzt werden konnte, waren grundsätzliche Überlegungen erforderlich.

Dazu wurden im zweiten Kapitel neben der Begriffsbestimmung der Arzneimittelforschung und der klinischen Prüfung vor allem das Verständnis von Ethik und Medizinethik behandelt. Es wurde deutlich, dass die Prinzipien der Ethik nicht nur im alltäglichen Leben, sondern auch in der Medizin verwurzelt sind. Die Medizinethik setzt Normen für das Gesundheitssystem, die von allen im Gesundheitswesen beschäftigten Personen zu beachten sind. Daraus folgt, dass auch in der Arzneimittelprüfung ethische Prinzipien befolgt werden müssen. Vor allem durch die besondere Beschaffenheit einer klinischen Prüfung, nämlich dass noch nicht in ihrer Wirksamkeit bestätigte Arzneimittel an gesunden, aber auch kranken Personen getestet werden, bedarf es einen besonderen Schutz für die Prüfungsteilnehmer. Um den Schutz der Probanden zu gewährleisten, kam es zu einer Entwicklung von Ethikkommissionen in der Arzneimittelforschung. Im dritten Kapitel zeigte sich, dass die Ethikkommissionen eine lange Historie vorweisen und sowohl im internationalen als auch im nationalen Recht verankert sind. Sie entwickelten sich von einem beratenden Gremium hin zu einem Gremium, dessen Bewertung für eine klinische Prüfung zwingend vorgeschrieben ist. Ihre Hauptaufgabe ist die ethische Beurteilung eines Forschungsprojekts, um den Schutz, der an der Forschung beteiligten Patienten, sicherzustellen. Der Probandenschutz ist in Deutschland im AMG und in der GCP-V geregelt. In der EU finden sich Vorschriften zum Schutz der Prüfungsteilnehmer vor allem in der RiL 2001/20/EG. Durch die beschriebenen Gründe, wie der unterschiedlichen Implementierung der Richtlinie in das nationale Recht der Mitgliedsstaaten, kam es zu einer neuen europaweiten Vorschrift in Form der VO 536/2014.

Die derzeitige und zukünftige Rechtslage bei der Durchführung von klinischen Prüfungen wurden im vierten Kapitel dargestellt und die gesetzlichen Neuregelungen im Sinne der zentralen Fragestellung dieser Arbeit, ob die neuen Regelungen mehr Schutz für die Probanden bedeuten, analysiert. Die Analyse und die entsprechende Bewertung der Fakten lässt nur die Schlussfolgerung zu, dass es der EU-Kommission bei der neuen Verordnung weniger um die Erhöhung des Probandenschutzes, sondern primär um die Verschlankung und Vereinheitlichung des Genehmigungsverfahrens ging, um somit die Anforderungen für Sponsoren zu erleichtern und eine Verbesserung des europäischen Standorts für die Durchführung klinischer Prüfungen zu bewirken.

Dass es dennoch einige positive Änderungen für Patienten gibt, ist gutzuheißen. Trotzdem hätte die Verordnung im Sinne des Probandenschutzes noch weiter gehen können. Eine verpflichtende Einbeziehung von Ethikkommissionen in das Genehmigungsverfahren hätte in das Gesetz integriert werden bzw. wie in der RiL 2001/20/EG beibehalten werden sollen. Besser noch als die Vorschrift über die bloße Einbeziehung von Ethikkommissionen, wären Vorgaben darüber, wie Ethikkommissionen einzubeziehen sind, damit sich nicht wie bisher unterschiedliche nationale Standards ergeben. Darüber hinaus wäre auch eine europaweite Regelung über die Besetzung von Ethikkommissionen wünschenswert gewesen.

Auch geht die Verordnung, was die Veröffentlichung von Studienergebnissen angeht, nicht weit genug. Eine Veröffentlichung auch von älteren Studien wäre angebracht gewesen, um Vergleichswerte nutzen zu können.<sup>249</sup>

Des Weiteren kann auch die Kritik einiger Patientenorganisationen aufgenommen werden. Für eine bessere Bewertung aus Sicht von Patienten wäre es gut gewesen, wenn nicht nur ein Laie obligatorisch für das Verfahren der Genehmigung vorgesehen, sondern auch kranke Patienten einbezogen worden wären. Diese können sich aufgrund ihrer eigenen Betroffenheit besonders gut in andere Patienten hineinfühlen.<sup>250</sup>

---

<sup>249</sup> Vgl. Domann 2015, S. 436

<sup>250</sup> Vgl. Geissler 2016, S. 33



Schlussendlich ist zusammenzufassen, dass die EU-Verordnung, sollte sie in dieser Form gültig werden, was derzeit aufgrund der bisher vergangenen Zeit und der immer noch fehlenden IT-Infrastruktur bezweifelt werden kann, durch die Harmonisierung für mehr Probandenschutz sorgen wird. Es existiert dann ein einheitliches Genehmigungsverfahren und ein europäischer Standard für den Probandenschutz. Hier ist es von besonderer Bedeutung, dass die einzelnen Mitgliedstaaten sich gegenseitig überprüfen und daran arbeiten, ihre Standards schnellstmöglich anzupassen und diese auch einzuhalten.

Die Erhöhung des Schutzes für Prüfungsteilnehmer war jedoch nicht das Hauptziel der Etablierung einer Verordnung. Daraus ergeben sich auch die Nachteile für den Probandenschutz, wie vor allem die national geregelte Einbeziehung von Ethikkommissionen, die wie sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt hat, stellvertretend für den Schutz der Prüfungsteilnehmer stehen.

Es kann demnach festgehalten werden, dass die Verordnung nicht vorrangig für eine Erhöhung des Probandenschutzes sorgt, sondern die teilweise Erhöhung des Schutzes einen Nebeneffekt der neuen Regelungen darstellt.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

Achtmann, J. (2013): Der Schutz des Probanden bei der klinischen Arzneimittelpfprüfung. Unter besonderer Berücksichtigung der Haftung der Beteiligten und der Probandenversicherung, Berlin, Heidelberg

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Hrsg.) (2018): Clinical Drug Trials submitted within the Pilot Phase to ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) and the CPP (French Ethics Committee). Practical Information Guide for Applicants, [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/b65a19e72467ae9e9a6ec3be606faa4e.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b65a19e72467ae9e9a6ec3be606faa4e.pdf), Stand: 26.06.2018. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. (Hrsg.) (2017): Mitglieder, [https://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=13&Itemid=346&lang=de](https://www.ak-med-ethik-komm.de/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=13&Itemid=346&lang=de). Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Biller-Andorno, N./Wild, V. (2003): Arzneimittelforschung an Schwangeren. Besonderer Schutz - aber kein Ausschluss aus der Forschung, in: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 15, S. 970–972

Bundesärztekammer (1991): Ethik-Kommissionen: Verfahrensgrundsätze, in: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 31/32, S. 2656–2657

Bundesärztekammer (Hrsg.) (2013): WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki_2013_DE.pdf). Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Bundesärztekammer (2016): Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 01.04.2016 zu dem Gesetzesentwurf der Bundesregierung eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 09.03.2016, [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/RegE\\_4.AMG.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/RegE_4.AMG.pdf). Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Bundesärztekammer (Hrsg.) (2018): (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt, [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf). Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.) (2016): Forschung an Nichteinwilligungsfähigen: Grundsatzdebatte über Studien, <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/70990/Forschung-an-Nichteinwilligungsfahigen-Grundsatzdebatte-ueber-Studien>, Stand: 20.10.2016. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.) (2018): Bekanntmachung der gemäß § 41a AMG registrierten Ethik-Kommissionen, [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/ethikKomm/Liste%20der%20registrierten%20Ethik-Kommissionen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/ethikKomm/Liste%20der%20registrierten%20Ethik-Kommissionen.pdf?__blob=publicationFile&v=1), Stand: 09.01.2018. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Deutsch, E. (2003): Das Verfahren vor den Ethik-Kommissionen, in: Wiesing, U. (Hrsg.): Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 24–34

Deutsch, E. (2008): Entstehung und Funktion der Ethikkommissionen in Europa, in: MedR (Medizinrecht), Nr. 11, S. 650–654

- Deutsch, E./Lippert, H.-D. (1998): Ethikkommission und klinische Prüfung. Vom Prüfplan zum Prüfvertrag, Berlin, Heidelberg
- Deutsch, E./Spickhoff, A. (2014): Medizinrecht. Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukterecht und Transfusionsrecht, Berlin
- Domann, C. (2015): Innovationen bei der Guten Klinischen Praxis. Die rechtliche Bedeutung der ICH-GCP Leitlinie nach der neuen Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, in: PharmR (Pharma Recht), Nr. 9, S. 431–436
- Doppelfeld, E. (2003): Medizinische Ethik-Kommissionen im Wandel, in: Wiesing, U. (Hrsg.): Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 5–23
- Eckart, W. U. (2017): Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Berlin
- Europäische Kommission (2012): Vorschlag für eine Verordnung des europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:DE:PDF>, Stand: 17.7.2012. Zuletzt geprüft am 26.11.2018
- Europarat (Hrsg.) (2018): Unterschriften und Ratifikationsstand des Vertrags 164. Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin, <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164/signatures>, Stand: 06.10.2018. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

- Franken, A. (2010): Klinische Prüfung von Arzneimitteln, in: Fuhrmann, S./Klein, B./Fleischfresser, A. (Hrsg.): Arzneimittelrecht. Handbuch für die pharmazeutische Rechtspraxis, Baden-Baden, S. 546–582
- Geissler, J. (2016): Die neue EU-Verordnung zu klinischen Arzneimittelprüfungen: Patienten brauchen Sicherheit, aber auch Fortschritt, in: Lanzerath, D. (Hrsg.): Forschungsethik und klinische Forschung. Zur Debatte um die EU-Verordnung zu klinischen Studien, Berlin, S. 31–35
- Gethmann, C. F. (2008): Das Ethos des Heilens und die Effizienz des Gesundheitswesens, in: Gethmann-Siefert, A./Thiele, F. (Hrsg.): Ökonomie und Medizinethik, München u. a., S. 33–48
- Glinkhammer, G. (2015): Forschung an Nichteinwilligungsfähigen. Ethische und juristische Argumente, in: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 29-30, S. 1276
- Grähler, X., et al. (2016): Auswirkung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 auf die akademische klinische Forschung aus Sicht des Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk), in: Lanzerath, D. (Hrsg.): Forschungsethik und klinische Forschung. Zur Debatte um die EU-Verordnung zu klinischen Studien, Berlin, S. 43–56
- Greifeneder, S./Veh, A. (2014): Ausgewählte rechtliche Aspekte bei klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln nach der neuen EU-Verordnung, in: PharmR (Pharma Recht), Nr. 8, S. 325–329

- Hasford, J. (2016): Zur Vorgeschichte der Verordnung 536/2014 zur Neuregelung der klinischen Prüfung mit Arzneimitteln in Europa, in: Lanzerath, D. (Hrsg.): Forschungsethik und klinische Forschung. Zur Debatte um die EU-Verordnung zu klinischen Studien, Berlin, S. 11–21
- Jansen, S. (2016): Der Schutz der Patienten und Probanden bei klinischen Prüfungen nach den geplanten Neuerungen im Arzneimittelrecht, in: MedR (Medizinrecht), Nr. 6, S. 417–423
- Jung, F./Sander, A. (2017): 4. AMG-Änderungsgesetz. Novellierung im Bereich der klinischen Prüfung / Zusammenstellung der Neuregelungen, in: pharmind (die pharmazeutische Industrie), Nr. 6, S. 832–840
- Just, H. (2003): Die öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland - derzeitige Struktur und Arbeitsweise sowie Perspektiven der zukünftigen Entwicklung, in: Wiesing, U. (Hrsg.): Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 90–103
- Klein, F. (2015): Prüfung klinischer Studien. Ethikkommissionen unter Druck, in: Im Focus Onkologie, Nr. 5, S. 59–61
- Korzilius, H./Richter-Kuhlmann, E. (2016): Debatte um die Ethikkommissionen, in: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 20, S. 966–967
- Krätzschmar, T./Forster, J. (2017): Die neue EU-Verordnung über klinische Prüfungen, in: GWR (Gesellschafts- und Wirtschaftsrecht), Nr. 13, S. 257–260

- Lanzerath, D. (2016): Vorwort und Einführung. Logik des Heilens, des Forschens und des Wirtschaftens - Forschungsethische Überlegungen anlässlich der Neuregelung klinischer Forschung in Europa, in: Lanzerath, D. (Hrsg.): Forschungsethik und klinische Forschung. Zur Debatte um die EU-Verordnung zu klinischen Studien, Berlin, S. 1–10
- Lippert, H.-D. (2008): Ethikkommissionen. Wie sie wurden was sie sind – Die Entwicklung der Ethikkommissionen in Deutschland am Beispiel der Ethikkommission der Universität Ulm, in: MedR (Medizinrecht), Nr. 11, S. 654–656
- Lippert, H.-D. (2016): Die klinische Prüfung mit Arzneimitteln in Deutschland nach neuem Recht, in: MedR (Medizinrecht), Nr. 10, S. 773–778
- Lippert, H.-D. (2017): Ethikkommissionen unter dem Regime der EU-Verordnungen: Klinische Prüfung, Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika – Fortschritt oder Rückschritt?, in: VersR (Versicherungsrecht), Nr. 13, S. 793–798
- Listl, S. (2012): Die zivilrechtliche Haftung für Fehler von Ethikkommissionen. Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2011, Berlin, Heidelberg
- Mallia, P. (2018): WASP (Write a Scientific Paper). Ethics approval for a research study (1), in: Early human development, Nr. 9, S. 46–48
- Mende, A./Frech, M./Riedel, C. (2017): Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014. Was wird sich ändern?, in: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, Nr. 8, S. 795–803

- Neitzke, G. (2000): Mitglieder Deutscher Ethik-Kommissionen. Wer sind sie und wer sollen sie sein?, in: Wiesing, U./Simon, A./v. Engelhardt Dietrich (Hrsg.): Ethik in der medizinischen Forschung, Stuttgart, S. 108–125
- Neitzke, G. (2003): Über die personelle Zusammensetzung von Ethik-Kommissionen, in: Wiesing, U. (Hrsg.): Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 104–120
- Neuer, K./Angenendt, A. (2018): Klinische Forschung im europäischen Wandel: Patients first. Bericht über das 25. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e. V. am 24. Nov. 2017 in München, in: pharmind (die pharmazeutische Industrie), Nr. 3, S. 408–413
- Nickel, L., et al. (2017): Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen, in: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, Nr. 8, S. 804–811
- Paus, J. (2018), in: Bergmann, K.-O./Pauge, B./Steinmeyer, H.-D. (Hrsg.): Gesamtes Medizinrecht, Baden-Baden, §§ 40 – 42b AMG
- Peters, J. (2017): Bewertung von Studienanträgen. Das gemeinsame Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen / Mitmachen lohnt sich, in: pharmind (die pharmazeutische Industrie), Nr. 10, S. 1389–1391
- Pharmazeutische Zeitung online (Hrsg.) (2017): Vereinfachte Regeln für klinische Studien, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-082013/vereinfachte-regeln-fuer-klinische-studien/>, Stand: 20.06.2017. Zuletzt geprüft am 26.11.2018



- Quoß, B. (2013): Ethik als Steuerungsprinzip zur Finanzierung des Gesundheitssystems?, in: Hedenigg, S./Henze, G. (Hrsg.): Ethik im Gesundheitssystem. Steuerungsmechanismus für die Medizin der Zukunft, Stuttgart, S. 21–35
- Rehmann, W. A./Greve, K. (2014): Arzneimittelgesetz. (AMG); Kommentar mit Erläuterungen, München
- Richter, G. (2015): Die EU-Verordnung 536/2014: Neuregulierung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - „Unabhängige, universitäre klinische Arzneimittelprüfungen - quo vadis?“, in: Ethik Med (Ethik in der Medizin), Nr. 2, S. 89–91
- Ruppert, T. (2016): Neues EU-System zur Genehmigung klinischer Prüfungen - Die Zukunft des Studienstandortes Deutschland, in: Lanzerath, D. (Hrsg.): Forschungsethik und klinische Forschung. Zur Debatte um die EU-Verordnung zu klinischen Studien, Berlin, S. 23–30
- Sator, C. (2007): TeGenero-Skandal. Das Spiel mit der Gesundheit, <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-112007/das-spiel-mit-der-gesundheit/>, Stand: 13.03.2007. Zuletzt geprüft am 26.11.2018
- Schindler, T. M. (2018): Klinische Prüfungen - Ergebnisse endlich auch für Laien, in: pharmind (die pharmazeutische Industrie), Nr. 3, S. 346–353
- Schriever, J., et al. (2009): Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden, in: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, Nr. 4, S. 377–386

Sedlacek, H.-H. (2015): Arzneimittelforschung. Durch Innovationen zum Markterfolg, Berlin

Sudhop, T./Grass, G./Wessler, I. (2017): Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zur Umsetzung der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen, in: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, Nr. 8, S. 817–825

Taupitz, J. (2003): Die Stellung der Ethik-Kommissionen im Entwurf eines Forschungsprotokolls des Europarates, in: Wiesing, U. (Hrsg.): Die Ethik-Kommissionen. Neuere Entwicklungen und Richtlinien, Köln, S. 35–61

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) (2014a): Klinische Studien: Effizientere Genehmigung, mehr Publizität, <https://www.vfa.de/de/verband-mitglieder/transparenzkodex-der-pharmaindustrie/klinische-studien-effizientere-genehmigung-mehr-publizitaet.html>, Stand: 28.05.2014. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) (2014b): Die neue EU-Verordnung zu klinischen Studien: Was sagt der vfa? Interview mit Birgit Fischer, der Hauptgeschäftsführerin des vfa, <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/eu-verordnung-zu-klinischen-studien.html>, Stand: 15.04.2014. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.) (2018): Deutschland ist weltweit Nr. 2 bei klinischen Studien forschender Pharma-Unternehmen, <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html>, Stand: 12.06.2018. Zuletzt geprüft am 26.11.2018

Vogeler, M. (2011): Ethik-Kommissionen - Grundlagen, Haftung und Standards. Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2010, Berlin, Heidelberg

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift